FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N° **382**

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges OPPERT
né le 25 Octobre 1913 à Paris (8e)

Présentée et soutenue publiquement le 19 *juin* 1946.

CONCEPTIONS MODERNES DU TRAITEMENT DES ENDOCARDITES MALIGNES LENTES PAR LA PENICILLINE

Président: M. Guy LAROCHE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges OPPERT

né le 25 Octobre 1913 à Paris (8e)

Présentée et soutenue publiquement le 19 *juin* 1946.

CONCEPTIONS MODERNES DU TRAITEMENT DES ENDOCARDITES MALIGNES LENTES PAR LA PENICILLINE

Président: M. Guy LAROCHE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon

DOYEN . . . . . BAUDOUIN

ASSESSEUR . . . . . LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	N... FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LYAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon)
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*). GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), RICHET (*Physiologie*), VERNE, (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FEVRE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MENEGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIETY.
	BERNARD (Et.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.

	MM.
Médecine générale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET
	MOUQUIN
	SOULIE.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET
	LACOMME.
	SUREAU.
	N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.).
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique O. R. L.	HALPHEN.
Clinique obstétricale	ECALLE.	Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.		

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. A. HAHN.

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Trop tôt enlevée à mon affection.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

Mort pour la France le 26 juin 1944.

Et dont je n'oublierai jamais le sacrifice.

A MA FEMME

En témoignage de mon affection et en remerciement de l'aide qu'elle m'a apportée dans la rédaction de ce travail.

A MON PERE

LE DOCTEUR EDOUARD OPPERT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ex-chef des travaux de Radiumthérapie
à l'Hôpital Lariboisière et Américain
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

Dont la vie laborieuse est et restera un exemple que je m'efforcerai de suivre.

A MON BEAU-PERE

M.-A. BERGE

Avec toute mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

HUGUES GUEZENNEC, CLAUDE MAURIAC,
Dr GEORGIOU, Mme L. THIECHART

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Bichat
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage bien respectueux.

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin-chef de l'Hôpital Pasteur

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU

Médecin-assistant de l'Hôpital Pasteur

Qui nous ont inspiré le choix de notre thèse et facilité nos recherches cliniques dans cet ouvrage.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre vive gratitude.

Avec notre admiration pour leurs œuvres scientifiques.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG.
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BROCQ.
MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES.
MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAY.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARROT.

de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

MONSIEUR LE PROFESSEUR GATE.

de la Faculté de Médecine de Lyon

CONCEPTIONS MODERNES DU TRAITEMENT DES ENDOCARDITES MALIGNES LENTES PAR LA PENICILLINE

INTRODUCTION

Jusqu'à l'application du traitement par la pénicilline, peu de maladies ont fait l'objet de traitements plus variés, et avec des résultats aussi peu encourageants que l'endocardite malige lente; cette affection, en dehors d'un faible pourcentage de pseudo-guérisons attribuées à différentes mesures thérapeutiques, était généralement considérée comme ayant une issue fatale.

L'application de chaque nouvelle méthode thérapeutique a toujours été reçue avec enthousiasme par le corps médical et chaque nouveau traitement considéré au début, comme le traitement spécifique, mais après une période éphémère on s'apercevait de l'inefficacité de la nouvelle médication.

En somme, la maladie était considérée comme fatale, aucun traitement n'étant efficace, la thérapeutique spécifique était inconnue.

Depuis trois ans, les injections de pénicilline à doses massives ont transformé le pronostic des endocardites malignes lentes.

Dans ce travail, nous envisagerons :

Dans une première partie : l'historique de cette

affection, montrant d'une part les différentes étapes qui ont permis de la considérer comme une entité morbide par toute une série de signes cliniques, anatomiques et bactériologiques, d'autre part l'évolution des idées classiques en rapport avec la nouvelle thérapeutique; les essais de traitement par les sulfamides.

Dans une deuxième partie : les premiers résultats du traitement par la pénicilline à l'étranger et le compte-rendu des observations que nous avons recueillies sous la direction des Docteurs René MARTIN et Bernard SUREAU dans les services de l'Hôpital Pasteur. Nous les prions d'accepter nos vifs remerciements pour les précieux conseils qu'ils ont bien voulu nous donner.

Dans une troisième partie : une étude synthétique du traitement et nos conclusions thérapeutiques.

Dans une quatrième partie : quelques résultats obtenus par d'autres auteurs français et un aperçu des cas particuliers d'endocardites malignes, greffées sur une malformation congénitale, et guéries par l'association de la pénicilline et d'une nouvelle technique chirurgicale de ligature du canal artériel.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'étude des endocardites commence avec BOUILLAUD. C'est en 1835, qu'il décrit l'endocardite aiguë bénigne sous le nom de cardi-valvulite, puis il en montre les rapports avec le rhumatisme articulaire aigu et dans son traité clinique des maladies du cœur (1841), il sépare les endocardites en deux grandes formes, l'une purement inflammatoire, c'est l'endocardite du rhumatisme articulaire aigu, l'autre de nature septique dite « typhoïde ».

En 1852, SENHOUSE KIRKES rattache l'état typhoïde des endocardites graves aux lésions profondes des valvules et à la migration dans le sang, des parcelles détachées des parois valvulaires. Au milieu du siècle dernier, tous les processus d'endocardites malignes sont confondus sous un même terme et l'on ne connaît qu'une endocardite septico-pyohémique infectante.

Les travaux de JACCOUD, d'OSLER, de SCHOTTMULLER allaient montrer qu'à côté de cette forme aiguë, il fallait faire place à une forme subaiguë ou lente qui s'opposait par beaucoup de caractères à l'endocardite aiguë de SENHOUSE KIRKES. En France, les descriptions clini-

ques de l'endocardite lente appartiennent à JACCOUD (1882), à PINEAU son élève (1893), à CLAUDE (1901), mais ces novateurs sont peu suivis et l'autonomie de l'endocardite lente semble méconnue des cliniciens français, jusqu'aux travaux magistraux de VAQUEZ en 1917, de DEBRÉ, et de LEMIERRE et de MOUQUIN.

En Angleterre, c'est OSLER qui l'a étudié avec le plus de détails. Ses premiers travaux datent de 1885 et il y est revenu jusqu'en 1908, date à laquelle devant la société médicale des Hôpitaux de Paris, il soulignait l'importance et la fréquence de l'endocardite infectieuse chronique. Citons encore les travaux de BILLINGS (1930), de JANEWAY (1907), puis de FALCONER et de LIBMANN.

En Allemagne : LEYDEN en 1882 et LITTEN en 1881 soupçonnèrent l'existence de l'endocardite lente.

Mais c'est à la suite des travaux de LENHARTZ, de SCHOTTMULLER, que les recherches se sont multipliées surtout au point de vue bactériologique et anatomique.

Tous ces travaux avaient peu à peu donné une cohérence à l'étude de l'endocardite lente et on pouvait la considérer comme une entité morbide avec des caractères cliniques, anatomiques et bactériologiques propres qui paraissaient établis de façon définitive. C'est une affection qui atteint de préférence les individus relativement jeunes. Elle est presque toujours secondaire, frappant les sujets déjà porteurs d'une lésion valvulaire chronique (soit d'origine rhumatismale dans la majorité des cas, soit congénitale, soit d'autre origine).

En effet, à cette loi qui a paru longtemps absolue, il est quelques exceptions, comme en témoignent des faits récemment relatés d'endocardite lente primitive. On peut quelquefois retrouver à l'origine de la maladie *une infection locale,* soit *bucco-pharyngée* (angine, stomatite, inflammation dentaire ou péri-dentaire, d'une grande importance étiologique pour les auteurs américains), soit *génitale* (avortement septique, métrite, sal-

pingite), soit *broncho-pulmonaire*. Dans d'autres cas, c'est *une maladie générale,* telle qu'une grippe, qui semble en être la cause occasionnelle.

On a encore invoqué le rôle possible de la *grossesse,* d'un *traitement arsénobenzénique,* d'un *traumatisme accidentel ou opératoire.*

C'est ainsi que LEMIERRE a vu chez un homme atteint d'insuffisance aortique rhumatismale, apparaître une endocardite à marche lente, à la suite d'une cure radicale de hernie inguinale compliquée d'une suppuration bénigne de la plaie opératoire. Dans un autre cas, une plaie de la jambe gauche devint le point de départ d'une endocardite lente, chez un homme atteint d'aortite syphilitique très ancienne. Une autre cause lointaine est la persistance du canal artériel. Aucune guérison n'est possible sans la ligature de ce vestige fœtal, opération récemment mise au point par un chirurgien anglais TUBBS.

Le plus souvent, son début est remarquablement insidieux, à tel point qu'il est souvent difficile de préciser la date à laquelle la maladie a commencé. La période d'état se caractérise par l'aggravation de tous les symptômes : la fatigue, la pâleur et la fièvre; en résumé des signes infectieux avec splénomégalie et anémie chez un malade qui présente une cardiopathie dont le ou les souffles sont permanents, fixes, et n'ont ni le timbre piaulant, ni la brusque variabilité des souffles de l'endocardite maligne aiguë. Au cours de l'évolution à des dates et de façon variable, le tableau clinique va s'enrichir de signes de la localisation vasculaire périphérique : des éruptions diverses, érythémateuses ou purpuriques (phénomène des doigts d'OSLER) des poussées douloureuses articulaires, des signes rénaux : hématuries microscopiques et cylindrurie. Si l'évolution n'est pas coupée par des complications vasculaires brutales (embolies et anévrysmes), la maladie procède par poussées successives avec des intervalles d'amélioration rela-

tive, mais elle suit une marche qui était inexorable, échelonnée sur de longs mois.

Avant l'ère de la pénicilline, sa durée n'était pas inférieure à quatre mois, elle atteignait le plus souvent une année parfois deux ans et même davantage, l'issue était toujours fatale.

Les lésions anatomiques sont bien définies : les lésions de l'endocarde constituent des masses polypeuses plus ou moins volumineuses qui s'opposent au processus largement mutilant de l'endocardite aiguë. Il n'y a pas d'ulcération, pas de nécrose, pas de rupture de piliers, pas de perforation des valvules, pas d'anévrysme intra-cardiaque.

Le myocarde est en général respecté, l'intégrité du péricarde est la règle, l'endothélium est touché profondément, dans certains cas, il s'agit même d'une endothélite généralisée.

Quant aux très nombreux infarctus viscéraux de la rate et du rein, ils relèvent d'embolies ou de thromboses, mais ils ne sont jamais infectés et ne suppurent pas. On a pensé longtemps qu'il s'agissait d'un germe spécifique « le streptocoque viridans » identifié par SCHOTTMULLER.

Voilà donc la description classique de l'endocardite maligne à évolution lente, et DEBRÉ pouvait conclure « ainsi définie par des caractéristiques cliniques, anatomiques et par son germe spécifique, elle constitue une entité morbide aussi nettement différenciée que la fièvre typhoïde ou la pneumonie ».

Ainsi définie, l'endocardite d'OSLER pouvait donc être opposée point par point aux endocardites aiguës du type SENHOUSE KIRKES.

Ces endocardites malignes à marche aiguë ont le plus souvent toutes les apparences d'une maladie primitive. Leur symptomatologie est dominée par les caractères anatomiques des lésions; le processus infectieux

septique, ulcéro-végétant est susceptible de remanier à plusieurs reprises la configuration valvulaire de l'endocarde, d'autre part, il constitue un véritable réservoir de virus, d'où essaiment des décharges microbiennes qui créent, en divers points de l'économie, de nouveaux foyers de suppuration.

Ainsi s'explique que LEMIERRE puisse schématiser le tableau de l'endocardite maligue aiguë en trois séries de symptômes :

Un syndrome infectieux d'allure septico-pyohémique, un syndrome cardiaque remarquable par la variabilité des bruits de souffle et la possibilité de défaillance fonctionnelle du cœur, enfin un syndrome embolique suivi de suppurations locales.

Des germes variés peuvent en être la cause : (streptocoques, pneumocoques, gonocoques, staphylocoques, colibacilles perfringens, etc...).

Cependant de très nombreux travaux consacrés ces vingt dernières années aux endocardites malignes devaient conduire à reviser le caractère trop absolu de cette opposition; les formes atypiques de l'endocardite d'OSLER se sont multipliées.

Chaque paragraphe de la description classique a dû être suivi de réserves, et actuellement la maladie de JACCOUD-OSLER voit son cadre élargi. Elle n'est plus aussi nettement opposée aux endocardites malignes aiguës, mais tout en gardant son individualité, elle s'en rapproche par de nombreuses formes de passage. L'étude des endocardites malignes est donc d'un intérêt d'actualité renouvelé.

CHAPITRE II

ESSAIS DE TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES

L'ère des sulfamides a paru apporter une solution au problème du traitement des endocardites infectieuses. Un espoir semblait se confirmer grâce à certaines observations anglo-saxonnes.

SPINK et CRAGO ont traité dès 1938, un certain nombre de malades présentant des endocardites infectieuses subaiguës et lentes à streptocoques viridans, mis en évidence par hémoculture, par l'administration des sulfamides. Un seul cas sur douze paraît avoir été guéri; un autre eut une survie de sept mois, mais les lésions endocardiques constatées, à l'autopsie étaient remarquablement minimes. Aucune amélioration clinique ne fut constatée chez les dix autres sujets, mais chez plusieurs d'entre eux, les hémocultures devinrent stériles. Les sulfanilamides n'exagèrent pas l'anémie et n'eurent pas non plus d'influence défavorable sur le taux des globules blancs. La seule conclusion pratique à tirer de ces essais serait de conseiller l'emploi préventif des sulfamides chez tous les malades atteints de cardiopathies valvulaires exposées à une surinfection streptococcique à la suite d'interventions buccales, plus particulièrement d'avulsions dentaires ou d'amygdalectomie.

Quelques cas d'endocardites à gonocoques ont été

rapportés comme guéris par la sulfamidothérapie (ORGAIN et POSTON, FUTCHER et SCOTT) ; un petit nombre d'améliorations d'autres endocardites ont été observées à la suite de sulfanilamides ou de protonsil, un nombre plus important avec la sulfapyridine (sulfamidopyridine). Malgré ces résultats encourageants confirmés en 1940 par LIAN à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le pronostic final de l'endocardite lente restait inchangé.

K'LSON et WHITE expliquent l'échec constant de la chimiothérapie sulfamidée par le fait que les streptocoques sont emprisonnés dans le réseau périphérique de fibrine et de plaquettes des végétations endocardiques, qui inhibe l'action défensive des polynucléaires. Aussi ont-ils songé à associer aux sulfamides l'héparine, dont on connaît les propriétés anticoagulantes utilisées en Amérique pour les transfusions de sang conservé, ainsi que pour lutter contre les thromboses. Ils administrent en goutte-à-goutte intraveineux, ininterrompu de jour et de nuit, pendant deux semaines une solution de 10 centimètres cubes d'héparine cristallisée dans 500 centimètres cubes de sérum physiologique. L'écoulement est réglé de telle sorte (en moyenne quinze à vingt-cinq gouttes par minute) que le temps de coagulation du sang veineux soit allongé de vingt minutes à une heure environ. L'administration buccale de sulfapyridine a été commencée de quatre à sept jours plus tôt à raison de quatre à six grammes par jour et est continuée pendant une semaine encore après la cessation de la perfusion d'héparine. Accessoirement, on associe des transfusions sanguines, si nécessaires, et de la vitamine C. Un groupe de sept malades, chez lesquels de nombreuses hémocultures avaient montré la présence de streptocoques viridans, fut traité par cette méthode. Plusieurs d'entre eux montrèrent des signes d'intolérance à l'héparine, peut-être parce qu'un produit insuffisamment purifié avait été employé et la perfu-

sion fut interrompue. Les trois malades chez lesquels le traitement put être poursuivi suffisamment longtemps (une semaine) virent leur état s'améliorer rapidement et remarquablement; leur guérison se maintenait toujours respectivement dix-neuf, dix-huit et trois semaines après la cessation de tout traitement. La durée de ces rémissions contraste avec celle des deux cent soixante-quatre autres cas d'endocardites traités de différentes manières et pouvant être considérées comme témoins : les intervalles apyrétiques ont rarement dépassé chez eux cinq semaines et des symptômes divers traduisent la persistance de l'infection, pouvaient s'observer même pendant ces périodes.

A l'Hôpital Pasteur, nous avons pu suivre plusieurs cas d'endocardites malignes aiguës post-abortum, guéries par les sulfamides.

Dans les endocardites malignes lentes, l'apparition des diazines administrées à doses élevées a apporté un espoir qui a été déçu.

En effet, l'action antipyrétique avec diminution des troubles fonctionnels concomitants est pratiquement constante, mais passagère et la température remonte, dès cessation du médicament. Nous verrons par la suite, que la sulfamidothérapie n'est cependant pas complètement négligeable, car d'une part elle peut être associée dans certains cas à la pénicillinothérapie, d'autre part quelques malades grâce à la rémission temporaire de la maladie d'OSLER, obtenue par les diazines, ont pu être prolongés jusqu'à l'application du traitement pénicilliné qui les a guéris.

En conclusion :

Après l'inefficacité absolue de tous les traitements antérieurs tentés contre l'endocardite maligne lente, les essais de traitement sulfamidé, encourageants au début, ont déçu les expérimentateurs, car les observations spectaculaires, publiées par les auteurs anglo-saxons en par-

ticulier se sont révélées à l'examen avec le recul du temps, être des observations d'endocardites malignes aiguës et non des endocardites d'OSLER.

L'association sulfamides-pénicilline pourra être retenue.

DEUXIEME PARTIE

Chapitre III

TRAITEMENT PAR LA PENICILLINE

L'application du traitement pénicilliné, aux endocardites malignes lentes, date de fin 1942.

Les premiers résultats rapportés en 1943 par Keefer et ses collaborateurs, par Herrel, Nichols et Heilman, par Bloemfield, Rantz et Kirby furent peu encourageants. Malgré quelques succès signalés par Dawson et Hobby, par Loexe, Rosenblatt, Greene et Russel, le « National Research Council » déconseilla de traiter les endocardites lentes par la pénicilline. Loewe et ses collaborateurs, en particulier, poursuivirent leurs études et, en janvier 1945, ces auteurs rapportaient cinquante-quatre nouveaux cas, trente-sept guérisons.

Un journal canadien rapporte en particulier l'interview d'une malade, qui après quinze mois d'endocardite lente, condamnée par de nombreux médecins est guérie en quelques jours par l'administration de pénicilline. Cet interview eut une publicité sensationnelle comme toute chose en Amérique et il fut publié force photographies avant et après la guérison; parallèlement à cette publicité, le National Research Council revint sur sa

décision, et, aussitôt une expérimentation à grande échelle fut entreprise dans dix grands hôpitaux américains.

Il semblait bien s'agir de guérisons et non de rémissions dans les cas présentés par LOEWE car aucune rechute ne s'était produite entre deux et quatorze mois après l'arrêt du traitement.

Les résultats brillants obtenus par LOEWE semblent dus surtout aux quantités énormes de pénicilline injectée. Tandis que, lors des premiers essais, on administrait quotidiennement 120 à 200.000 U. O., LOEWE injecte chaque jour des doses variant entre 200.000 et 1.000.000 d'U. O. de pénicilline. Il associe également un traitement par héparine à la dose de 300 milligrammes tous les deux jours par voie sous-cutanée ou 200 milligrammes par jour par voie veineuse.

En avril 1945, KEEFER, qui en 1943 n'avait eu que des échecs, publie une nouvelle statistique. Sur 330 endocardites subaiguës, il enregistre 55 p. 100 de succès, dans 45 p. 100 des cas les malades sont morts, soit en cours de traitement, soit quelques mois après la fin du traitement, de défaillance cardiaque. KEEFER administre en principe 300.000 U. O. par jour pendant vingt-et-un jours. L'hémoculture est négative entre la vingt-quatrième et la cent-vingtième heure. Des embolies peuvent encore se produire quarante à cinquante jours après l'institution du traitement.

BAEHR, sur onze patients, note deux échecs l'un au trente-et-unième jour et l'autre treize semaines après la guérison clinique par défaillance cardiaque. Deux malades atteints d'endocardites à entérocoques respectivement dix et vingt-cinq fois plus résistants que le staphylocoque Oxford ont guéri. BAEHR administre quotidiennement pendant quatre à neuf semaines, soit en injections continues par goutte-à-goutte, soit en injections discontinues 100.000 à 500.000 U. O. par jour.

Dans quelques cas, il a fait de l'héparine, mais d'après lui ce médicament ne semble pas avoir d'effet. Chaque semaine, la pénicilline est dosée dans le sang. Une dose quotidienne de 100.000 U. O. donne dans le sang une concentration de 0,1 à 0,2 U. O. par centimètre cube. Chaque semaine une hémoculture est faite. La pénicillino-résistance du germe est régulièrement étudiée.

Le professeur CHRISTIE en Grande-Bretagne avait traité en 1945 dans son service quatre-vingts malades avec 70 pour 100 de succès (malades n'ayant pas fait de rechute après trois mois). Il a divisé ses malades en deux groupes — les militaires, mieux partagés, reçoivent chaque jour 500.000 U. O. de pénicilline pendant vingt-huit jours — les civils, du fait de la pénurie de la pénicilline n'en reçoivent que 250.000 U. O. quotidiennement. Les premiers bénéficient d'une dose totale de 14 millions et les seconds de 7 millions. La plupart des échecs se sont produits dans le groupe des civils, mettant en évidence la faiblesse de la dose. Il est vrai d'ailleurs que les militaires sont des cas plus favorables, parce que plus jeunes et habituellement en meilleur état physique. En 1946, toutes ces doses de pénicilline furent largement dépassées, comme nous le verrons plus loin.

Le traitement général est toujours administré par goutte-à-goutte continu intramusculaire. Des examens bactériologiques sont pratiqués régulièrement. CHRISTIE traite ses malades uniquement par la pénicilline, sans adjonction d'héparine ni de sulfamide.

Ajoutons que les auteurs anglo-américains insistent sur la nécessité de rechercher systématiquement les causes lointaines de l'endocardite et en particulier la persistance du canal artériel.

Nous avons pu recueillir dans le service du Docteur René MARTIN à l'Hôpital Pasteur, quatorze observations d'endocardites malignes lentes traitées par la pénicilline depuis 1945.

A la suite de ces observations, nous rapporterons les conclusions que le Professeur DONZELOT a exposées au dernier congrès de la pénicilline à Paris (avril 1946), celles du Docteur DE GENNES développées dans une conférence à l'Hôpital Saint-Antoine, quelques observations du Service du Professeur LENÈGRE, ainsi que les récents travaux anglo-américains.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Jusqu'au mois de mai 1945, la petite quantité de pénicilline mise à la disposition de l'Hôpital Pasteur empêchait de traiter les endocardites lentes malignes. Cependant, dans deux cas de septicémies à streptocoques, nous avons vu apparaître au cours du traitement un souffle cardiaque, une endocardite aiguë maligne venant compliquer la septicémie. Voici deux observations qui ne se rapportent pas à des endocardites malignes lentes, mais qu'il est tout de même intéressant de rapporter :

OBSERVATION I

Lucienne B..., 24 ans, donne le jour, le 25 octobre 1944, après un accouchement laborieux, à un enfant mort-né. Au début de novembre apparaît une septicémie à streptocoques, avec poussées fébriles à 40° et 41° ; l'état général grave, hémoculture positive (streptocoque hémolytique).

La malade est traitée chez elle par les sulfamides et deux abcès de fixation, sans résultat. A la mi-novembre, elle fait une embolie pulmonaire droite entraînant un épanchement pleural et un infarctus du lobe moyen, puis un petit infarctus du lobe supérieur du poumon gauche.

Elle est hospitalisée à l'hôpital Pasteur, le 8 décembre, dans un état grave : température à 40, pouls à 120, respiration rapide et superficielle, insomnies, sueurs profuses, anémie à 2000.000 globules rouges. Streptocoque hémolytique dans le sang.

Un traitement sulfamidé intense avec 10 grammes de méthyldiazine et 4 grammes de 1162 F., amène une amélioration indiscutable pendant une semaine, mais la suppuration pulmonaire persiste et, vers le 16 décembre, la température remonte, avec les mêmes grandes oscillations qu'auparavant. La pénurie de pénicilline empêche d'instituer un traitement prolongé. La malade reçoit 55.000 U. O. les 19 et 30 décembre, puis 330.000 U. O. du 9 au 12 janvier 1945; chaque cure se traduit par une amélioration nette, mais très passagère, de l'état général, l'amélioration s'arrêtant malheureusement dès la suppression du traitement pénicilliné, qui ne put être poursuivi faute de produit. Par suite, l'état s'aggrave, la respiration est rapide, les bruits du cœur deviennent sourds, avec un premier bruit râpeux de la base, ce qui fait redouter une endocardite végétante.

Le 22 janvier, ayant reçu de la pénicilline, un nouveau traitement est institué avec 160.000 U. O. par jour; la malade meurt de défaillance cardiaque après 48 heures de traitement.

L'autopsie confirme le diagnostic d'endocardite en montrant dans le cœur droit d'abondantes végétations valvulaires et périvalvulaires, et un épanchement péricardique séro-fibrineux.

La mort est ici indiscutablement due à un traitement insuffisant qui, faute de produit, n'a pu être conduit comme on l'aurait voulu. A cette époque, décembre 1944, janvier 1945, on pensait encore que toute localisation cardiaque au cours d'une septicémie était une complication qui vouait le traitement pénicilliné à un échec.

Un mois plus tard, en février 1945, un nouveau cas de septicémie post abortum à streptocoques compliqué d'endocardite aiguë nous enseignait qu'un traitement pénicilliné pouvait être couronné de succès.

OBSERVATION II

Mme Fl..., âgée de 26 ans, fait le 5 décembre 1944 une fausse-couche spontanée. A la suite de cet avortement, une petite fièvre s'installe, et la malade continue à présenter des lochies fétides ; son médecin décide de faire le 9 février un curetage. Dès le lendemain, la température devient largement oscillante entre 38° et 40°, chaque clocher étant souvent précédé de frissons. A son entrée à l'hôpital Pasteur, le 21 février, on se trouve en présence d'une femme présentant tous les caractères d'une septicémie. L'hémoculture est positive (streptocoque hémolytique), la rate est percutable. La formule sanguine est la suivante : globules rouges, 2.200.000 ; globules blancs, 21.000 dont 85 % de polynucléaires. Les bruits du cœur sont normaux, mais après cinq à six jours apparaît à la pointe un souffle systolique qui d'abord discret, devient après une semaine indiscutable (cette femme n'avait aucun passé cardiaque).

La mise en œuvre d'une thérapeutique pénicillinée active pour l'époque et prolongée (21 jours) à 160.000 U. O. par jour maîtrise lentement l'affection, et le 4 avril la malade sort guérie, conservant toutefois un souffle d'insuffisance mitrale. Fin mai 46, cette malade se portait toujours bien et n'avait pas fait de rechute.

En résumé, au cours d'une septicémie à streptocoques hémolytiques, un traitement pénicilliné peu intense (3.360.000 U. O. injectée en 21 jours) a guéri la septicémie et l'endocardite aiguë qui était venue compliquer la septicémie. La guérison tient depuis le 14 février 1945, date à laquelle a été arrêté le traitement.

Ces deux observations ne rentrent pas dans le cadre des endocardites lentes que nous nous proposons de traiter. Toutefois, signalons que A. DOLPHIN et CRUICKSHANK ont consacré en juin 1945 un article important au traitement pénicilliné des endocardites bactériennes aiguës. Sur six cas d'endocardites malignes aiguës post-abortum, ils ont noté quatre succès et deux échecs.

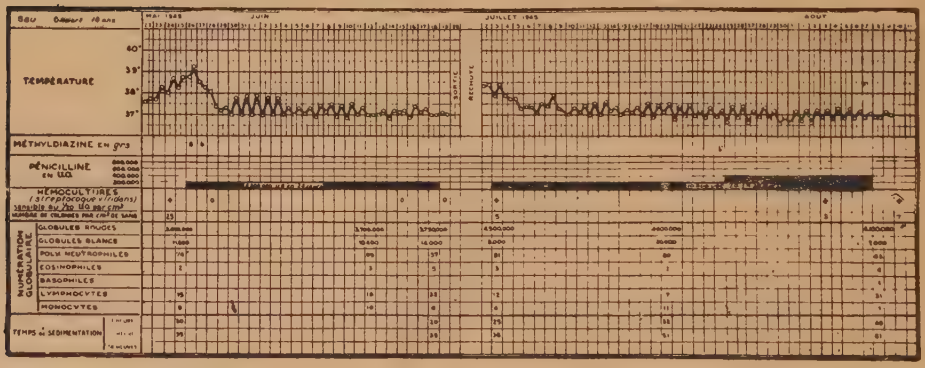
A partir de mai 1945, l'Hôpital Pasteur disposant d'une plus grande quantité de pénicilline, plusieurs

malades atteints d'endocardites lentes ont pu être traités dans les services du Docteur René MARTIN. De mai 1945 à juin 1946, nous avons pu recueillir quatorze observations.

OBSERVATION I

M. S... G... ; dix-huit ans, entre le 21 mai à l'hôpital Pasteur pour endocardite lente maligne.

Ce jeune homme atteint d'une malformation congénitale bien compensée, fait en même temps que les autres membres de sa famille, le 15 avril 1945, une grippe banale avec angine discrète compliquée les jours suivants d'un petit foyer de bronchite à la base droite.



Après quelques jours, les phénomènes pulmonaires s'amendent, mais la température persiste ; le Docteur Francis BORDET, ne voyant aucune cause plausible susceptible d'expliquer cette température, fait pratiquer une hémoculture qui montre un streptocoque viridans. Après un traitement mal toléré de quelques jours de sulfamides, le Docteur BORDET, fait admettre ce malade à l'hôpital. Le cas paraissait favorable ; le jeune homme, vigoureux, présentait un excellent état général, sa lésion cardiaque antérieure était bien compensée, et surtout l'endocardite maligne lente était d'appari-

tion toute récente, le début remontant vraisemblablement à un mois au plus. Entré le 22 mai dans notre service, ce malade est gardé en observation quelques jours sans aucun traitement. L'hémoculture confirme les résultats trouvés en ville et permet d'isoler un streptocoque viridans.

L'examen fait entendre un souffle barrant transversalement toute l'aire précordiale, dû vraisemblablement à une communication interventriculaire. Par ailleurs, l'examen reste négatif, mis à part un certain degré d'anémie, avec hyperleucocytose et polynucléose. On décide alors le 26 mai, la température étant aux environs de 39°, d'instituer un traitement pénicilliné.

200.000 U. O. réparties en 8 injections intra-musculaires de 25.000 U. O. chacune. On donne également 8 grammes par jour de sumédine qui sera supprimée après quarante-huit heures, le médicament étant mal toléré. En trois jours, la température devient subnormale et l'hémoculture négative. On poursuit le traitement 4.800.000 U. O. de pénicilline. Le 17 juin, jour de sa sortie, on fait une nouvelle hémoculture qui est négative.

Une semaine plus tard, la température s'élève à 38°5, ce qui décide le malade à revenir dans le service le 2 juillet. L'hémoculture permet d'isoler un streptocoque viridans, sensible *in vitro* au 1/20 d'unité de pénicillinase. Le malade est alors remis à un traitement pénicilliné ; il reçoit du 3 juillet au 24 juillet 200.000 U. O. par vingt-quatre heures, en injections discontinues intramusculaires :

25.000 U. O. toutes les trois heures, puis du 2 juillet au 7 août 400.000 U. O. par jour. On lui administre ainsi 10.200.000 U. O.

Malgré ce traitement, une hémoculture pratiquée avec adjonction de pénicillinase le 3 août et une nouvelle, faite deux jours après l'arrêt du traitement, le 9 août, sont positives.

Dans ces conditions, le traitement est interrompu et repris seulement le 3 septembre dans le service du Docteur de Gennes. qui lui administre un taux de pénicilline de 1.600.000 U. O. par jour. Malgré deux hémocultures successives négatives, le traite-

ment est poursuivi pendant trois mois, totalisant 76 millions U. O. de pénicilline.

Le malade sort de l'hôpital présentant tous les signes de guérison.

En résumé, il s'agit d'une endocardite lente maligne qui s'est greffée sur une malformation cardiaque. Bien que le traitement ait été institué très précocement, moins d'un mois après le début de l'infection, une première série de 4.800.000 U. O. de pénicilline n'a pas empêché une rechute, pas plus qu'une seconde série de 10.2000.000 U. O. La première série dont les doses ont été insuffisantes, a peut-être rendu le germe pénicillino-résistant et rendu le second traitement de 10.200.000 U. O. de pénicilline inefficace.

Le troisième traitement à doses élevées a permis d'obtenir un résultat remarquable qui peut être considéré comme une guérison puisque depuis la fin du traitement, qui remonte à plus de cinq mois, le malade, n'a présenté aucune rechute et demeure en excellent état général.

OBSERVATION II

Mlle Rose B..., âgée de vingt-six ans, a eu à treize ans une première crise de rhumatisme articulaire aigu, puis une nouvelle crise à dix-huit ans, puis une à vingt ans. Lors de cette dernière crise, un souffle d'insuffisance mitrale est apparu.

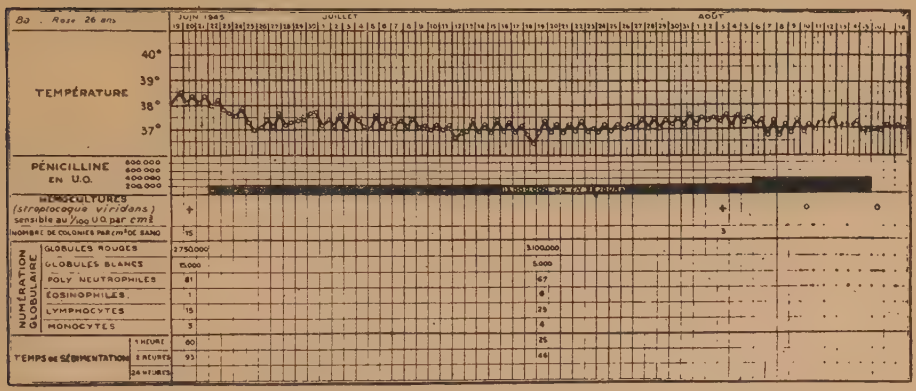
Depuis, cette malade s'est relativement bien portée.

Vers le 8 mars 1945, elle se sent fatiguée, a des sueurs nocturnes et présente une fébricule oscillant aux alentours de 38°. Le tableau s'accompagne d'arthralgies multiples et fugaces. On pense tout d'abord à une nouvelle poussée de rhumatisme articulaire aigu. Le salicylate de soude n'apporte aucune amélioration.

Le 5 juin 1945 apparaît une hémiplégie gauche discrète.

Cet accident fait songer à un Osler. Une hémoculture confirme le diagnostic en mettant en évidence un streptocoque viridans sensible au 1/100 d'unité de pénicilline par centimètre cube.

A son entrée à l'hôpital Pasteur, le 19 juin, on se trouve en présence d'une jeune fille pâle, anémiée : 2.750.000 globules rouges présentant une séquelle d'hémiplégie. La température oscille entre 38°1 et 38°5. Il n'y a pas de frissons. La rate est percutable, mais non palpable ; la malade n'a jamais eu de pseudo-panaris d'Osler.



A l'auscultation du cœur, on entend un souffle net d'insuffisance mitrale, on ne relève pas de signe de défaillance cardiaque.

Le traitement suivant est institué le 22 juin :

200.000 U. O. de pénicilline par vingt-quatre heures réparties en 8 injections intramusculaires de 25.000 U. O. chacune. La malade ne tolérant pas les sulfamides, cette thérapeutique ne peut être associée.

Rapidement la malade se sent mieux ; la température redevient sensiblement normale le 25 juin. L'état général est meilleur, l'anémie s'améliore et l'hyperleucocytose disparaît. La malade est ainsi traitée jusqu'au 5 août et reçoit ainsi pendant quarante-cinq jours 200.000 U. O. de pénicilline quotidiennement, soit 9.000.000 U. O. ; en plein traitement, à partir du 30 juillet, la température tend à remonter, le sommeil et l'appétit sont moins bons ; aussi, bien que

la température ne dépasse pas 37°6 le soir, on fait une nouvelle hémoculture avec adjonction dans le milieu de pénicillinase, qui met en évidence, après trois jours d'étuve, un streptocoque viridans. On augmente alors la dose de pénicilline, et, du 3 au 15 août on administre 400.000 U. O. par jour, soit 4 millions en dix jours. Sous l'effet de ce traitement, la température revient à la normale, et deux hémocultures restent stériles.

En résumé, il s'agit d'une ensocardite d'Osler greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale. Cette observation est intéressante, car, bien que le germe soit sensible à 1/100 d'unité de pénicilline au centimètre cube, en plein traitement, après avoir reçu 200.000 U. O. pendant quarante-deux jours, une rechute s'est produite. En injectant quotidiennement 400.000 U .O. pendant dix jours, on a pu juguler la rechute et depuis plus de quatre mois, la malade se porte bien.

OBSERVATION III

M. A..., quarante-neuf ans, entre à l'hôpital le 10 juillet 1945 pour maladie d'Osler.

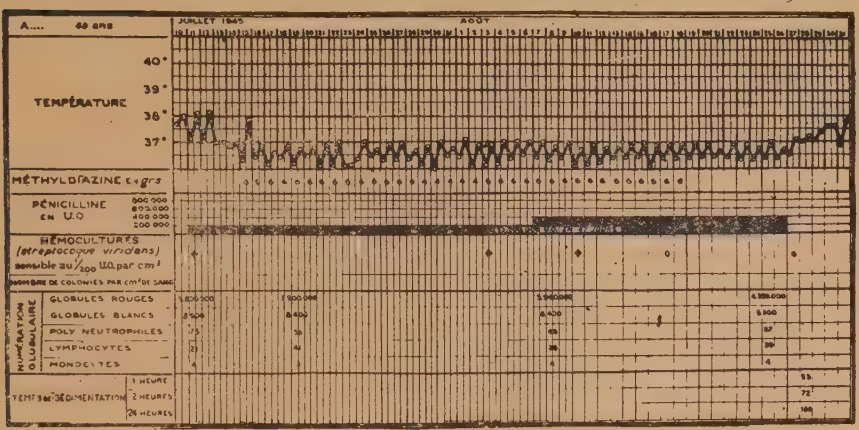
Porteur d'une lésion cardiaque depuis l'âge de huit ans (découverte à la suite d'une grippe) qui a toujours été bien compensée, le malade menait jusqu'en 1944 une vie normale.

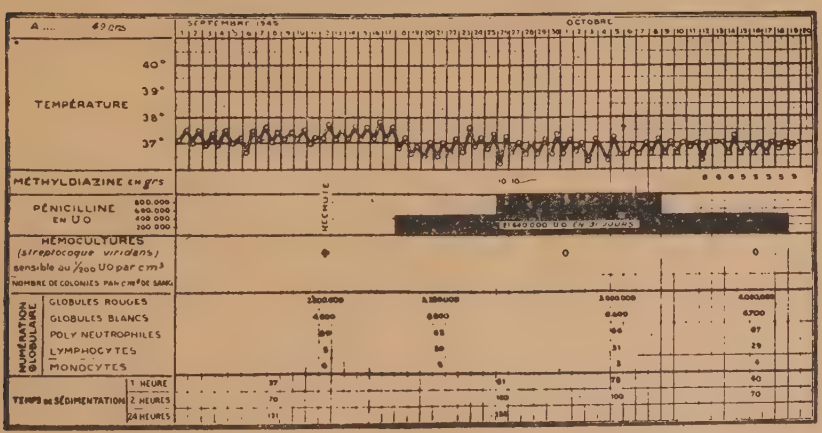
En avril 1944, le malade accuse une période de fatigue, en même temps que sa température s'élève à 39° ; on porte alors le diagnostic de fièvre typhoïde à Exberth, en se basant sur un sérodiagnostic positif. Après une défervescence normale, une rechute se produit au bout de 21 jours. La température par la suite se stabilise, sans revenir jamais à la normale.

Le 25 juillet 1944, des taches purpuriques apparaissent sur les membres inférieurs. La température oscille entre 37° le matin et 38°2 le soir. Le malade traîne ainsi, sans soins jusqu'en fin septembre, où il décide d'entrer à l'hôpital Saint-Joseph. Il y restera 3 mois ; pendant lesquels on pratique 3 hémo-cultures, « toutes les

3 positives au streptocoque viridans ». Un traitement sulfamidé intensif mal supporté, n'empêche pas les rechutes. Le malade sort au début janvier non guéri et va de nouveau mener une vie quasi-normale, malgré une grande fatigue et des éruptions purpuriques de plus en plus nombreuses jusqu'en mars 1945, où un traitement intensif par les diazines amène une amélioration nette, cependant, dès la cessation du traitement, la rechute se produit.

Le 10 juillet, le malade est admis à l'hôpital Pasteur ; il est fatigué, amaigri, présente sur tous les membres inférieurs des





éruptions pétéchiales ainsi que des nodosités. La température, à 37°2 le matin, dépasse 38° le soir.

A l'examen du cœur, la palpation révèle un choc violent de la pointe, l'auscultation, un souffle systolique de la pointe assez localisé, sans propagation. L'hémoculture permet d'isoler un streptocoque viridans sensible au 1/200 d'unité. On décide d'administrer 200.000 unités de pénicilline.

Le malade reçoit cette dose très régulièrement du 11 juillet au 7 août, date à laquelle il aura donc reçu 5.400. 000 unités.

A ce moment, le malade va beaucoup mieux, la température est stabilisée à 37° ce qui n'empêche pas une deuxième hémoculture, faite avec adjonction de pénicillinase, le 3 août 1945, d'être positive. La formule sanguine s'est peu modifiée. Devant ces résultats, on porte les doses de pénicilline à 400.000 U. O. par jour. Le malade reçoit ainsi, du 7 au 26 août 1945, 78.000.000 unités. La température a continué à demeurer normale et 2 hémocultures pratiquées les 16 août 1945 et le 27 août 1945 ont été négatives.

Le malade se sent bien. Le 25 août, on suspend le traitement pénicilliné. Presqu'aussitôt, la température remonte et oscille entre 37° le matin et 37°8 le soir. Le malade se sent de nouveau fatigué, nouvelles poussées pétéchiales, et des nodosités apparaissent sur les membres inférieurs.

Le 18 septembre, on remet le malade à 800.000 unités de pénicilline par jour pendant 13 jours. On ramène ensuite la dose à 480.000 U. O. par jour pendant 10 jours ,le malade a donc reçu 21.640.000 U. O. en 31 jours. A partir du moment où ce traitement intensif est appliqué, les critères de guérison se multiplient. Le traitement pénicilliné est arrêté définitivement le 18 octobre. A cette date, le malade va bien, les accidents des membres inférieurs sont considérablement diminués, les hémocultures sont négatives, la formule sanguine montre 4.200.000 globules rouges. La vitesse de sédimentation a baissé. Le malade a reçu en tout 34.840.000 unités.

En résumé, il s'agit d'une endocardite d'OSLER évoluant depuis plus d'un an et se traduisant essentiellement par de la fièvre et des poussées de pétéchies.

Bien que le germe soit particulièrement sensible à la pénicilline 5.400.000 U. O. injectées en vingt-et-un jours, n'ont pas empêché une rechute. Il a fallu pour juguler l'infection, administrer plus de 21 millions d'unités en trente-et-un jours.

Il est encore actuellement bien tôt pour affirmer la guérison de ce cas particulièrement rebelle.

OBSERVATION IV

M. Marcel H... cinquante ans entre le 30 juillet 1945 à l'hôpital Pasteur avec le diagnostic de la maladie d'Osler.

C'est un malade atteint d'insuffisance mitrale reconnue à 20 ans à la suite d'une crise de rhumatisme articulaire aigu. C'était la deuxième crise, la première étant survenue 10 ans auparavant.

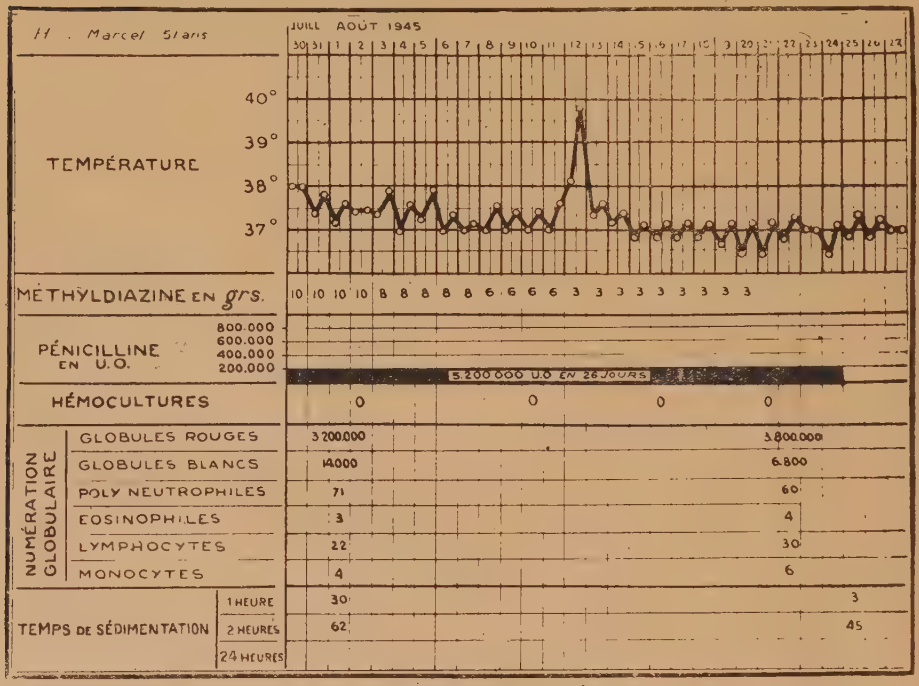
Le 15 mai dernier, à la suite de surmenage et de fatigue, apparaît une température oscillante accompagnée de quelques frissons, la température s'élève à 39°2 le 24 mai et 39°5 le 26 mai.

Une hémoculture pratiquée le 17 mai est positive et permet d'isoler un streptocoque viridans (laboratoire Bruneau).

On institue le 28 mai 1945, un traitement pénicilliné (pénicilline de provenance inconnue). Le 1er juin, la température se stabilise aux environs de 37°, bien que le malade ne reçoive que des doses peu importantes. Au total, 1.200.000 U. O. Dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, la température remonte et atteint 38°5 le 18 jujin. La pénicilline stabilise de nouveau la température à 37° après injection de 1.400.000 U. O. Une hémoculture pratiquée le 2 juillet est négative (laboratoire Grigaut). De nouvelles rechutes décident le médecin à réinjecter de la pénicilline, d'une façon toute sporadique, vu le manque de produit : (200.000 U. O. le 2 juillet, 200.000 U. O. le 6 juillet). Le 10 juillet, en pleine rechute une troisième hémoculture est positive, du 11 au 15 juillet le malade reçoit, 1.100.000 U. O. et du 24 au 30 juillet : 1.800.000 unités, malgré cela la température remonte le 30 juillet. A ce moment à la demande de MM. Donzelot et Flandin qui avaient

été appelés à voir en consultation ce malade chez lui, M. H... entre à l'hôpital Pasteur.

Il a donc reçu avant son entrée 4.800.000 U. O. de pénicilline. La provenance de cette pénicilline est inconnue, et surtout pour le dernier lot, on peut douter de sa valeur.



A l'entrée : il s'agit d'un malade ayant un bon état général, ne présentant aucun signe de défaillance cardiaque, on perçoit un souffle systolique net d'insuffisance mitrale, se propageant vers l'aisselle. Il faut noter d'ailleurs qu'à 3 reprises, en juin, juillet, août, le malade a présenté tant aux doigts qu'aux orteils de faux panaris d'Osler. A l'entrée, la température est à 38°. On institue le traitement suivant : 200.000 U .O. de pénicilline intramusculaire (25.000 U. O. toutes les 3 heures) plus 10 grammes de sumédine per os par 24 heures. Le traitement a été poursuivi sans interruption du 30 juillet au 24 août. Le malade reçoit en tout 5.200.000 U. O. de pénicilline intramusculaire.

A part un clocher thermique le 12 (dû à une légère infection intestinale), la température s'est stabilisée définitivement le 6 août. 3 hémocultures en présence de pénicillinase, ont été pratiquées les 10, 16 et 22 août, toutes furent négatives.

Une numération pratiquée le 22 août s'est révélée sensiblement normale.

En résumé, il s'agit d'une maladie d'OSLER greffée depuis deux mois et demi sur une insuffisance mitrale de nature rhumatismale. Un traitement fait en ville dans de mauvaises conditions, avec des interruptions de plusieurs jours avec une pénicilline d'origine inconnue, n'amène qu'une amélioration passagère bien qu'on ait injecté 4.800.000 U. O.

Le traitement institué à l'Hôpital Pasteur, bien que faible (5.200.000 U. O. en vingt-six jours) amène une guérison qui se confirme depuis plus de neuf mois.

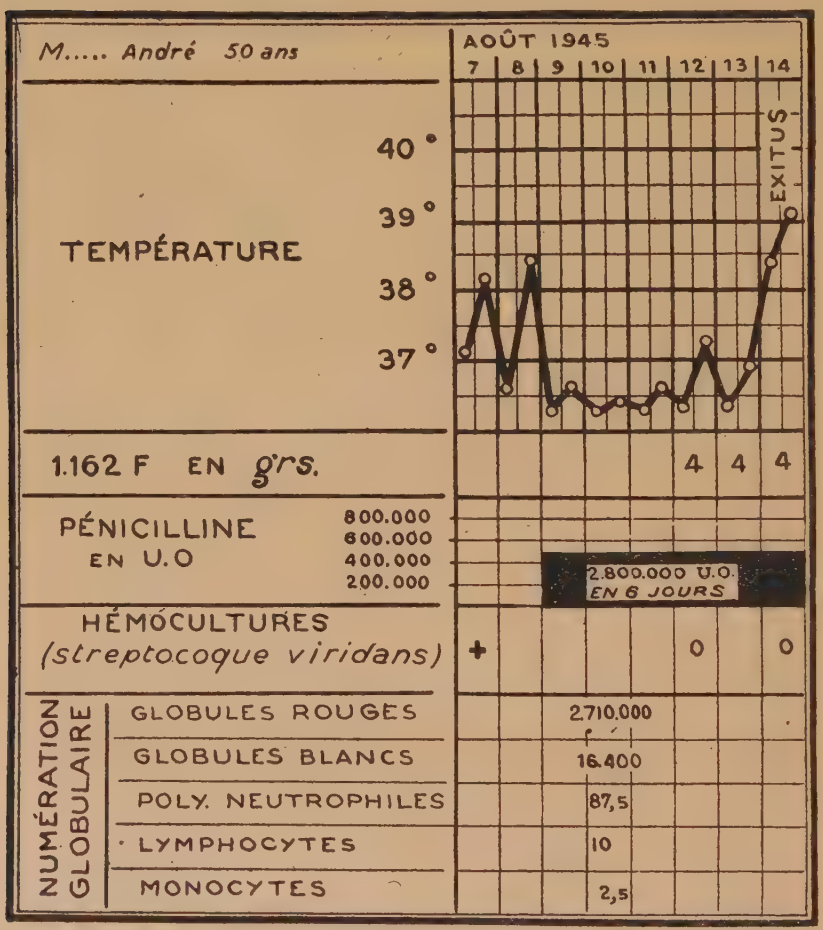
OBSERVATION V

M. André M... âgé de 50 ans, entre le 8 août 1945 à l'hôpital Pasteur, avec le diagnostic de maladie d'Osler.

Il s'agit d'un homme pléthorique très fatigué, essoufflé, à la respiration courte et rapide, de toute évidence, cardiaque.

Le malade raconte qu'il est malade depuis 2 ou 3 mois, une mauvaise grippe dit-il, dont il ne s'est jamais remis. L'interrogatoire nous apprend que cet homme a présenté, pendant son adolescence des crises de rhumatisme articulaire et que par suite il fit de nombreuses rechutes. A l'examen, le rythme cardiaque est à peu près régulier, toutefois on note de temps à autres des salves d'extrasystoles, on perçoit à la pointe un souffle systolique et à la base un souffle diastolique. La tension artérielle est à 18-10. Le foie est très augmenté de volume et douloureux. Les bases pulmonaires sont encombrées de râles. Le malade attire l'attention sur des faux panaris d'Osler, qui affectent presque tous les doigts. La température oscille entre 38°-38°5 les urines sont rares. Une hémo-

culture pratiquée quelques jours avant l'entrée avait permis d'isoler un streptocoque viridans ; ce germe est retrouvé dans une nouvelle hémoculture faite à son entrée. Malgré l'état très précaire du malade et son état de défaillance cardiaque, on décide d'insti-



tuer un traitement pénicilliné : 480.000 unités par jour en injections intramusculaires discontinues. On soutient le cœur par les traitements habituels : ouabaïne, solucamphre, etc... Il s'avère rapidement que son état est désespéré et le malade meurt le 14 août,

à minuit, en pleine insuffisance ventriculaire gauche, ayant reçu 2.880.000 U. O. de pénicilline.

Cet essai était évidemment voué à l'échec, et cependant il nous apporte un enseignement intéressant; le germe en cause était un streptocoque viridans, résistant à une unité de pénicilline par centimètre cube; malgré cette pénicillino-résistance marquée, l'hémoculture en milieu au sang additionné de pénicillinase était négative dès le sixième jour du traitement, en quarante-huit heures le malade voyait régresser ses panaris d'Osler et s'atténuer ses douleurs. Ceci confirme l'activité très grande de la pénicilline dans les endocardites d'Osler.

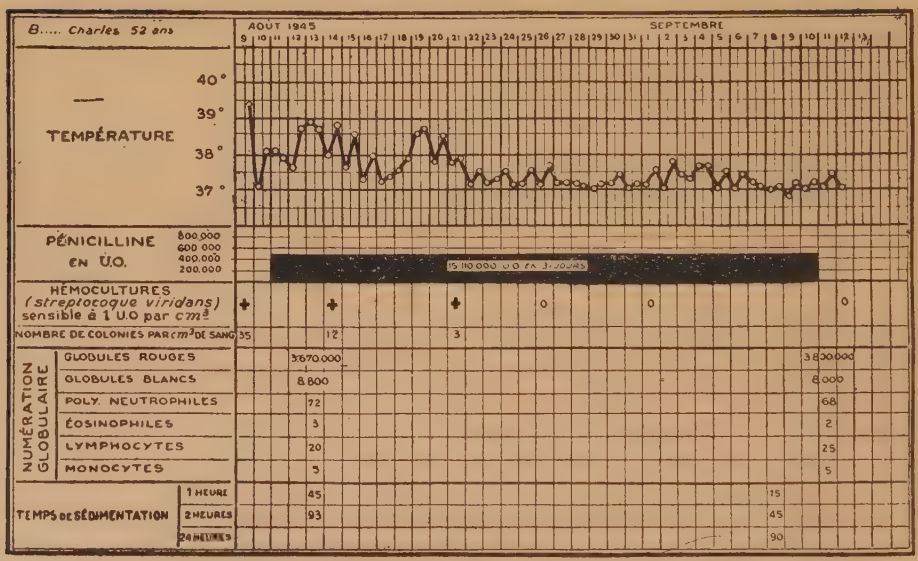
OBSERVATION VI

M. Charles B... 52 ans, est hospitalisé le 9 août 1945 pour maladie d'Osler.

Antécédents : on relève un rhumatisme articulaire aigu à vingt ans laissant une insuffisance mitrale bien compensée, mais obligeant pourtant le malade à mener une vie calme sous surveillance médicale.

Histoire de la maladie : en avril 1945, apparaît un syndrome infectieux fébrile mal caractérisé, sans symptômes fonctionnels nets, rebelle à tout traitement. Le malade doit garder le lit, sa température oscille entre 38° et 39°, avec des poussées fugaces à 40°. Il est fatigué, anémié, souvent dyspnéique. Sa lésion mitrale n'évolue pas sensiblement jusqu'en juillet. A cette date, il fait brusquement une anémie sévère. Quelques jours après apparaissent un torticolis qui va durer trois semaines, des arthralgies et de la céphalée. Les souffles cardiaques augmentent. Des hémocultures faites en ville montrent plusieurs fois du streptocoque viridans. Un traitement sulfamidé est alors institué. A l'entrée du malade, le 9 août, le diagnostic est confirmé par une nouvelle hémoculture : on institue un traitement pénicilliné de 480.000 U. O. par jour.

Le malade présente à ce moment une température oscillant autour de 38°, un état général mauvais, un double souffle de la pointe, râpeux et intense, en écharpe, irradiant dans l'aisselle, un cœur très eréthique. Sous l'effet du traitement, l'état général s'améliore assez vite, céphalée et arthralgie disparaissent, mais la température reste oscillante entre 37°5 et 38°5. Le streptocoque, qui n'est sensible qu'à une unité de pénicilline par centimètre cube est encore présent dans le sang les 14-21 août, soit quatre jours et onze jours après l'institution du traitement. A partir du 22, la température tombe, mais jusqu'à la cessation du traitement, elle restera subnormale.



Le 25 août, le malade fait une défaillance cardiaque sévère pendant plusieurs jours, dyspnées intenses, angoisse, algies précordiales, insomnies, tachy-arythmie, se calment progressivement.

Le traitement pénicilliné est suspendu le 10 septembre, après une dose totale de 15 millions d'unités de pénicilline administrée en trente-et-un jours. L'état général est bon, la température à 37° le matin, 37°2 ou 37°4 le soir.

Toutes les hémocultures depuis le 25 août sont négatives, mais il subsiste des lésions valvulaires mal compensées et de pronostic grave. Le 22 octobre 1945, le malade ne préente aucun signe infectieux, mais vient de faire une nouvelle défaillance myocardique.

Cette observation est intéressante à un double point de vue. Malgré la forte résistance à la pénicilline du germe (streptocoque sensible à l'U. O. de pénicilline par centimètre cube), un traitement de 480.000 U. O. quotidien prolongé pendant trente-et-un jours est arrivé à rendre négatives les hémocultures et à guérir depuis plus de trois mois l'endocardite lente. Le pronostic néanmoins reste sombre, car la lésion cardiaque ancienne, relativement bien compensée avant l'apparition de la maladie d'OSLER, s'est considérablement aggravée; il semble que cet homme soit entré maintenant dans une phase d'asystolie difficilement réductible.

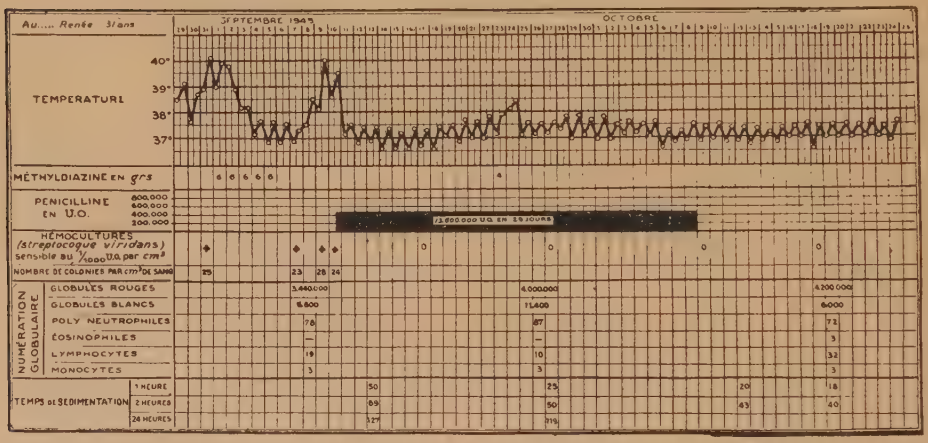
OBSERVATION VII

Mme Renée A..., trente-et-un ans, est hospitalisée le 6 septembre 1945 avec le diagnostic d'endocardite lente maligne.

Antécédents : à quatorze ans, à la suite d'une paratyphoïde, elle fait un rhumatisme articulaire aigu sévère durant près de deux mois et compliqué d'atteinte cardiaque, qui laisse une insuffisance mitrale bien compensée. A la suite d'une diphtérie à dix-neuf ans, survient une nouvelle crise de rhumatisme articulaire aigu à localisation cardiaque prédominante, les lésions valvulaires sont remaniées, une maladie mitrale avec double souffle de la pointe apparaît.

En 1939, une grossesse assez bien supportée est marquée toutefois par une légère embolie cérébrale avec hémiplégie au septième mois. Quelques jours après l'accouchement, on note des poussées de température avec aggravation de la maladie mitrale. Depuis cette époque, la malade s'était bien portée.

Histoire de la maladie : en juin 1945 apparaît une asthénie progressive, des palpitations et un état fébrile qui va s'accentuant, la température oscille entre 37°5 et 39°, la malade est obligée de garder le lit. Deux traitements sulfamidés entraînent la chute de la température, mais celle-ci réapparaît dès l'arrêt du traitement, qui d'ailleurs est très mal supporté. Fin août, une hémoculture est positive : streptocoque viridans.



A son entrée à l'hôpital Pasteur, Mme A... est très fatiguée, dyspnéique ; la température irrégulière monte jusqu'à 40°. Le rythme cardiaque est rapide, irrégulier, le cœur est éréthique ; un souffle systolique de la pointe intense s'irradie dans l'aisselle. Il n'y a pas d'autres signes organiques. Trois hémocultures pratiquées les 7, 9 et 10 septembre sont toutes positives ; on isole un streptocoque viridans sensible au 1/1.000 d'unité de pénicilline au centimètre cube.

Le 10 septembre, la malade est mise à la pénicilline à raison de 480.000 U. O. par jour. Dès le lendemain, la température tombe à la normale, l'état général s'améliore, l'éréthisme cardiaque s'atténue.

Le 23 septembre 1945, la prise de 4 grammes de sumédine entraîne de gros accidents d'intolérance et vingt-quatre heures de température à 38°. On n'observe par la suite aucun accident.

La pénicilline est cessée le 8 octobre 1945, après une dose totale administrée de 13.000.000 U. O.

Les hémocultures pratiquées depuis l'institution du traitement sont toutes restées négatives.

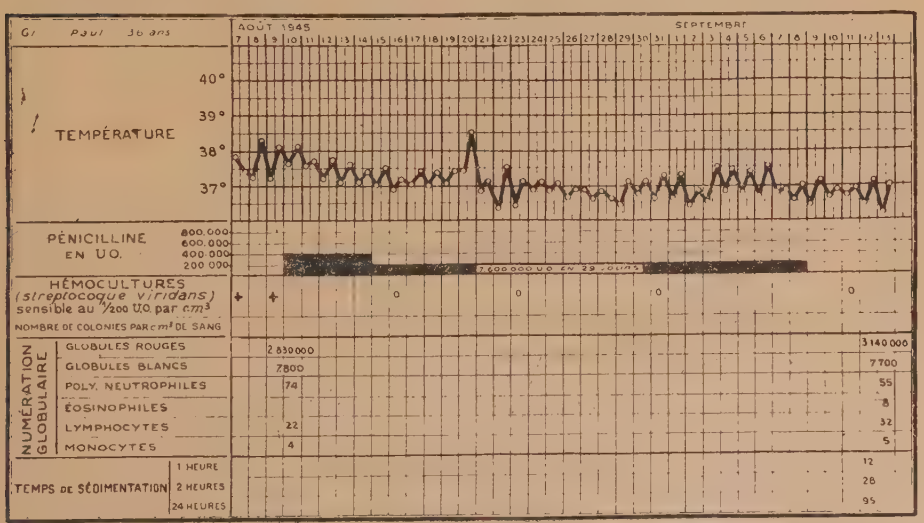
Le malade quitte l'hôpital le 26 octobre 1945, ne gardant qu'une maladie mitrale relativement bien compensée.

En résumé, il s'agit d'une maladie de JACCOUD-OSLER due à un germe particulièrement sensible à la pénicilline (streptocoque viridans sensible à 1/1.000 d'unité) et ayant très bien réagi à un traitement intensif et prolongé (13.600.000 U. O. en vingt-neuf jours).

OBSERVATION VIII

M. Paul G... trente-six ans, est hospitalisé à Pasteur, le 7 août 1945, pour endocardite maligne lente à staphylocoques.

Antécédents : c'est à dix-huit ans, au cours d'un examen fortuit, qu'on diagnostique chez cet homme, une insuffisance mitrale bien compensée et ne donnant lieu qu'à une légère dyspnée d'effort.



Histoire de la maladie : en janvier 1945, ce malade fait une sciatique droite avec arthrite coxo-fémorale qui dure un mois; depuis cette date, persiste de la fatigue, de la dyspnée et probablement un peu de température. Progressivement apparaissent des palpitations de plus en plus fréquentes, puis des nodosités cutanées transitoires aux doigts, aux orteils et à la plante des pieds. La température, au mois de juillet, atteint tous les soirs 38° ou 39°. Hospitalisé à l'hôpital Broussais dans le service du Professeur Donzelot, le diagnostic d'endocardite maligne lente est posé; plusieurs hémocultures montrent qu'il s'agit d'un staphylocoque doré.

Admis le 7 août à l'hôpital Pasteur, on est frappé par l'amaigrissement, l'asthénie et la dyspnée du malade. Le cœur est rapide, arythmique, avec un double souffle de la pointe irradiant dans toute l'aire précordiale et dans l'aisselle. L'hémoculture permet d'isoler un staphylocoque doré sensible au 1/200 d'unité de pénicilline par centimètre cube. La rate est volumineuse, un peu sensible. Du 11 au 19 août, on administre 400.000 U. O. de pénicilline par jour, puis 200.000 U. O. jusqu'au 8 septembre, soit en tout 7.600.000 U. O. en vingt-neuf jours.

L'amélioration est immédiate, la température redevient normale assez rapidement, l'état général s'améliore. Depuis l'arrêt du traitement, il n'est reparu aucun signe infectieux, mais il subsiste des lésions valvulaires considérables entraînant de fréquentes défaillances myocardiques et faisant craindre des accidents graves à brève échéance.

En résumé, il s'agit d'une endocardite maligne lente à staphylocoques ayant bien réagi à un traitement pénicilliné relativement faible.

Le malade qui a été suivi régulièrement depuis sa sortie le 15 septembre a présenté en avril 1946 une angine aiguë. De nouveau hospitalisé, il a reçu 2.000.000 U. O. de pénicilline, en quelques jours. Le syndrome infectieux a été rapidement jugulé, mais le malade a présenté une défaillance cardiaque passagère.

OBSERVATION IX

Mme A... 31 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 6 septembre 1945.

Antécédents : cette malade a présenté à 14 ans, à la suite d'une paratyphoïde une première crise de rhumatisme articulaire aiguë, avec une atteinte cardiaque d'une durée de 2 mois ; à 17 ans, après une angine diphtérique une deuxième crise de rhumatisme articulaire aigu avec localisation cardiaque. Après un accouchement normal en 1939, elle est soignée par le Docteur Soulié pour des lésions de rétrécissement mitral.

Histoire de la maladie : elle mène une vie relativement normale, jusqu'en juin 1945, à ce moment elle se plaint d'oppression au moindre effort, maigrit et présente des poussées fébriles à 39°5. On pense à la maladie d'Osler. Plusieurs hémocultures sont pratiquées en ville, qui se révèlent négatives, jusqu' au 10 août 1945 où l'on découvre un streptocoque. Elle est soumise à un traitement de sumédine, 7 grammes pendant 5 jours. Cette médication est mal supportée, mais entraîne cependant une chute de température.

A son entrée à l'hôpital Pasteur, on se trouve en présence d'une jeune femme prostrée avec une température oscillant entre 38°5, 40°, avec 3.440.000 globules rouges, une sédimentation globulaire de 50 et une hémoculture positive, mettant en évidence un streptocoque viridans sensible au 1/200 d'unité de pénicilline par centimètre cube. A l'auscultation on constate les signes classiques du rétrécissement mitral, on ne relève pas de signes de défaillance cardiaque, pas de signes pulmonaires et la malade présente quelques pseudo-panaris d'Osler.

Le traitement suivant est institué le 10 septembre :

480.000 U. O. de pénicilline par vingt-quatre heures réparties en 8 injections intra-musculaires de 60.000 U. O. chacune.

Un nouvel essai de traitement associé avec les sulfamides, est tenté sans succès, la malade ayant présenté des vomissements et une poussée fébrile. On continue la pénicilline seule, deux hémocultures successives sont négatives, la sédimentation globulaire

s'abaisse à 18, la formule sanguine donne 4.770.000 globules rouges, l'état général s'améliore, la température s'équilibre entre 37° et 37°6, on ne constate aucune albuminurie, ni aucune cylindrurie.

Le 9 octobre, les injections de pénicilline sont interrompues après vingt-huit jours de traitement, à 480.000 U. O. par jour totalisant 13.440.000 U. O. de pénicilline.

La malade sort le 26 octobre et depuis l'arrêt du traitement, n'a présenté aucune réaction infectieuse.

En résumé, il s'agit d'une endocardite maligne lente, à streptocoque viridans greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale. En injectant quotidiennement 480.000 U. O. on a pu empêcher toute rechute.

OBSERVATION X

Mme Valentine G..., 25 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 29 octobre 1945. Au cours d'une crise de rhumatisme articulaire aigu, dans son enfance, on découvre une lésion mitrale, qui paraît avoir été bien compensée en dehors d'une légère dyspnée à la montée des escaliers. En fin 1944, elle accouche normalement d'un enfant bien constitué. En avril 1945, la malade accuse un affaiblissement de son état général, en même temps que la température s'élève, et oscille entre 38° et 39°. Devant la persistance de cet état fébrile, la malade entre dans une clinique à Limoges, où une hémoculture est positive, révélant un streptocoque (qui faute de milieux spéciaux n'a pu être identifié plus exactement).

On institue un traitement à la pénicilline de 100.000 U. O. par jour pendant 8 jours, soit 800.000 U. O. au total, ce qui a donné un bon résultat momentané. Faute de pénicilline, le traitement est interrompu. Après une baisse notable de la température pendant 2 semaines, celle-ci remonte progressivement, dans dépasser 38°5. On donne 3 gr. de sulfamides par jour, puis du salicylate à hautes doses sans résultat.

A son entrée dans le service, on se trouve en présence d'une jeune femme pâle, fatiguée, dyspnéique.

L'auscultation révèle un souffle systolique intense en jet de vapeur, irradiant le long du sternum avec tachyarythmie, avec une température de 38°5; l'hémoculture permet d'isoler un streptocoque viridans sensible au 1/200 d'U. O. de pénicilline; une formule sanguine donne 3.100.000 globules rouges, et 9,400 globules blancs, dont 73 % de polynucléaires.

Le traitement suivant est institué :

Le 2 novembre : 480.000 U. O. de pénicilline par jour.

Le 9 novembre, la température s'abaisse au-dessous de 38°, l'hémoculture est négative; le traitement est poursuivi à la même dose. L'état général paraît s'améliorer; la formule sanguine donne 3.200.000 globules roupes, 10.600 globules blancs, dont 65 % de polynucléaires, la sédimentation globulaire tombe de 78 à 50.

En plein traitement, la malade présente brusquement une douleur aiguë au niveau de la main droite, quelques jours après, c'est une douleur atroce au niveau du bras gauche avec parésie légère. En raison de ces accidents emboliques, la dose de pénicilline est portée à 1 million d'U. O. par jour.

Aussitôt tout rentre dans l'ordre, la malade ne souffre plus, n'a plus de dyspnée, l'hémoculture reste négative, l'examen des urines ne révèle aucune hématurie microscopique.

La malade a repris 7 kgs. depuis le début du traitement qui est arrêté le 16 décembre après 44 jours de pénicilline, totalisant 27.760.000 U. O. de pénicilline.

La malade sort le 17 janvier 1946.

En résumé, il s'agit d'une maladie d'OSLER greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale. Cette observation est intéressante sur plusieurs points :

Nous voyons d'une part que les doses du début du traitement en province au taux de 100.000 U. O. par jour n'ont pas influencé la maladie, même la dose de 480.000 U. O. par jour pendant trente jours, n'a pas empêché les accidents emboliques, seule la dose de 1 million d'U. O. par jour a permis la guérison de la

maladie, guérison qui se confirme depuis plus de cinq mois.

D'autre part, malgré les 800.000 U. O. de pénicilline du premier traitement en septembre, l'hémoculture que nous avons pratiquée à son entrée le 29 octobre a montré un streptocoque viridans encore sensible au 1/200 de pénicilline.

OBSERVATION XI

Mme Raymonde L..., 32 ans entre à l'hôpital Pasteur le 8 janvier 1946 pour endocardite maligne.

Antécédents :

La malade a présenté à l'âge de six ans une crise de rhumatisme articulaire aigu quelques mois après une diphtérie ; dès ce moment, on avait décelé un souffle systolique. A quinze ans survient une nouvelle crise de R. A. A. La lésion cardiaque semble bien supportée par la suite, car la malade n'a jamais accusé de dyspnée, sauf à la montée des escaliers.

Histoire de la maladie : le début semble remonter à avril 1944 ; à ce moment, elle a eu un abcès amygdalien, traité par la sulfamido-thérapie. Depuis cette date, elle a ressenti périodiquement des malaises avec tendances syncopales. En mars 1945, elle fait un accès fébrile à 39° avec des oscillations à maximum de température le matin et se plaint de douleurs rhumatismales à prédominance musculaire. Elle est traitée au salicylate de soude intra-veineux et buccal. En août 1945, la température est tombée, mais elle souffre toujours de douleurs dont le siège est variable, tantôt c'est au niveau de la région temporo-faciale gauche, qui est si douloureuse que la malade ne peut même pas manger, tantôt c'est au niveau des genoux qu'elle ne peut plus marcher. En octobre, en raison de la persistance du rhumatisme musculaire et de la fièvre irrégulière, mais continue, le médecin traitant fait faire une hémoculture par un laboratoire en ville qui découvre un streptocoque anaérobie.

A son entrée à l'hôpital, la malade présente une température

oscillant autour de 38°, un état général mauvais, l'auscultation révèle un souffle systolique très important à la pointe du cœur, avec propagation vers l'aisselle, une anémie à 2.242.000 globules rougles une sédimentation globulaire à 40. Le 15 janvier, le traitement d'attaque à la pénicilline est de 480.000 U. O. par jour. Le 24 janvier, la malade se plaint d'une vive douleur abdominale. La température qui était tombée, subit une recrudescence le 29 janvier. Le 1er février survient une céphalée intense; aussitôt on porte la dose de pénicilline quotidienne à 1 million U. O. Le 9 février, l'état général s'améliore, la formule sanguine donne 3.330.00 globules rouges, on ramène la dose de pénicilline à 480.000 U. O. après une hémoculture négative. Le 17 février après 34 jours de traitement totalisant 20.440.000 U. O., on laisse la malade au repos. Le 22 février, la malade présente une légère embolie cérébrale, avec aphasie transitoire et des signes de défaillance cardiaque.

On reprend aussitôt les injections de pénicilline à la dose de 1 million d'U. O. par jour pendant 12 jours, puis trois jours à 480.000. et on cesse toute médication le 10 mars, en raison des critères de guérison, qui s'est maintenue depuis cette date.

La malade sort de l'hôpital le 30 mars en bon état général, ayant reçu une dose totale de 33.880.00 U. O. de pénicilline.

En résumé, il s'agit d'une endocardite maligne lente à streptocoque, évoluant depuis un an, greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale. On notera l'apparition d'une aphasie transitoire par embolie cérébrale survenant après l'arrêt d'un traitement de trente-quatre jours comprenant 20.000.000 U. O. La reprise du traitement plus intense à 1 million par jour a amené une guérison qui se confirme depuis deux mois.

OBSERVATION XII

M. Bernard B..., 24 ans, entre dans le service le 2 février 1946 pour un état septicémique. Porteur depuis l'enfance d'une lésion cardiaque, qui a toujours été bien compensée, le malade a présenté

à 16 ans, un abcès du poumon, apparemment guéri, d'après les examens radiologiques.

Depuis décembre 1945, l'état général du malade s'est altéré, en même temps que s'installait une température oscillante autour de 38°, avec clochers à 39°, une dyspnée au moindre effort, avec tendance syncopale.

Au mois de janvier, il ressent des douleurs musculaires fugaces et aurait constaté une parésie de son bras droit, pendant douze heures.

Après avoir consulté plusieurs médecins, il est hospitalisé à l'hôpital Pasteur, où l'on se trouve en présence d'un malade pâle amaigri, au psychisme ralenti avec une température à 38°4, un pouls à 160, l'auscultation révèle un souffle systolique avec maximum à la base, la rate est percutable, mais non palpable, une numération globulaire montre une anémie à 2.650.000 globules rouges, une leucocytose à 10.400 globules blancs, avec 87 % de polynucléaires.

L'hémoculture révèle l'existence d'un streptocoque viridans, signant le diagnostic de maladie d'Osler.

Le traitement suivant est institué : 400.000 U. O. par jour de pénicilline, associé à un traitement sulfamidé comprenant 6 gr. d'adiazine. La courbe de température présente une tendance ondulante oscillant entre 37° et 38°3.

Le 8 février, on porte la dose de pénicilline à 1 million U. O. par jour ; on cesse les sulfamides en raison d'une diminution de la quantité des urines. Le 12 février, l'hémoculture est négative, le pouls s'équilibre à 100 pulsations par minute, la température tombe, l'appétit renaît, la sécrétion urinaire augmente, pas d'albuminurie ni de cylindrurie, le taux des globules rouges remonte à 3.600.000.

La dose de pénicilline est alors ramenée à 480.000 U. O. par jour et prolongée jusqu'au 13 mars, on arrête le traitement, après un nouveau contrôle de l'hémoculture qui reste négative, la malade a repris 7 kgs. depuis le début du traitement.

Il sort de l'hôpital le 21 mars 1946.

En résumé, il s'agit d'une endocardite d'OSLER,

greffée sur une lésion mitrale congénitale, chez un malade présentant un état général précaire, qui a remarquablement réagi à un traitement poussé à 1 million U. O. de pénicilline, pendant huit jours, prolongé à 480.000 U. O. pendant trente jours, totalisant 21.400.000 U. O. sans aucune complication infectieuse ou circulatoire depuis plus de deux mois.

OBSERVATION XIII

M. Pierre D... 29 ans, entre dans le service le 14 février 1946, pour un accident de néphrite apparemment essentielle.

Antécédents : ce malade a eu à 13 ans une première crise de rhumatisme articulaire aigu. Depuis il a présenté de nombreuses crises articulaires presque toujours précédées d'un accident angineux.

En 1936, la première atteinte cardiaque aurait été signalée par le médecin traitant.

En 1940, nouvelle crise de rhumatisme aigu.

Histoire de la maladie : au mois de décembre 1945, le malade subit l'ablation des amygdales, huit jours après, il présente un accident de néphrite aiguë avec une température à 40°, des douleurs musculaires généralisées, à prédominance lombaire, des algies précordiales avec dyspnée, des nausées, des œdèmes, des urines troubles hématuriques et une urée sanguine à 2,53 gr.

A son entrée à l'hôpital Pasteur, le 14 février 1946 on se trouve en présence d'un malade, pâle, très asthénique avec une température de 39°, signalant un amaigrissement massif depuis deux mois, souffrant atrocement de la région lombaire, dyspnéique. L'auscultation révèle un double souffle systo-diastolique ; un examen des urines montre la présence de nombreux hématies et cylindres granuleux. Une hémoculture permet d'isoler un streptocoque viridans, révélant l'origine endocarditique de l'affection, qui a probablement provoqué un embolus rénal. L'apparition récente de faux panaris d'Osler confirme le diagnostic.

On commence prudemment un traitement de 160.000 U. O. de pénicilline, augmentée progressivement chaque jour, jusqu'à 480.000 U. O.

On constate avec stupéfaction, le 20 février, soit 5 jours après le début du traitement pénicilliné, la chute de la température à 37°, l'augmentation de la diurèse, l'urée sanguine à 0,63, la disparition de la dyspnée, en un mot, la résurrection du malade qui semblait condamné irrévocablement.

Le 25 février apparaît un nouveau clocher thermique, correspondant à la réaction fébrile habituelle du traitement du huitième au quinzième jour. Une hémoculture est négative, on porte cependant la dose de pénicilline à 1 million d'U. O. par jour, le 28 février, jusqu'au 10 mars, où on la maintient à 500.000 U. O. En raison de douleurs persistantes au niveau des genoux avec irradiation dans les jambes, on associe un traitement buccal d'Enterosalicyl ; les douleurs disparaissent, l'urée sanguine est à 0,23, une deuxième hémoculture est négative. La sédimentation globulaire est passée de 75 à 30.

Dans ces conditions, la pénicilline est arrêtée le 16 mars, après 30 jours de traitement totalisant 17.640.000 U. O. Le 20 mars, l'hémoculture reste négative, l'urée sanguine est à 0,45, le malade sort de l'hôpital le 26 mars.

En résumé, il s'agit d'une maladie d'Osler dont la forme rénale n'a pas contre-indiqué le traitement pénicilliné ; au contraire, cette médication a d'un même coup réduit le syndrome toxique et le syndrome infectieux, stérilisant l'embolus rénal, accident primitif de cette endocardite. Malgré la dose totale, relativement faible de 17.640.000 d'U. O. de pénicilline administrée en trente jours, aucune rechute ne s'est produite depuis plus de deux mois.

OBSERVATION XIV

Mademoiselle Jacqueline B..., 19 ans, entre dans le service le 23 avril pour endocardite.

Antécédents : la malade qui appartient à une famille de rhumatisants a présenté à 11 ans, à la suite d'une scarlatine aiguë, à forme albuminurique, prolongée, une lésion mitrale. Depuis elle a souffert de crises répétées de rhumatisme articulaire aigu. En 1941 à 15 ans, survient une nouvelle crise aiguë avec température à 39°, qui se prolonge 1 mois. Elle reprend cependant ses études.

Histoire de la maladie : depuis le mois d'août 1945, elle a présenté un état infectieux avec température intermittente, asthénie, céphalées, myalgies, troubles du caractère ; devant la persistance de ces signes, le médecin traitant fait pratiquer au mois de mars une hémoculture par un laboratoire en ville, qui isole un streptocoque viridans. Elle subit un traitement prolongé par les diazines, qui amène une rémission temporaire de la maladie.

A son entrée à l'hôpital, on est en présence d'une jeune fille, pâle, très fatiguée, dyspnéique, avec une température oscillant autour de 38°. L'auscultation révèle une lésion mitrale, avec un souffle systolique intense s'irradiant de la pointe vers l'aisselle. La rate est percutable.

Une numération globulaire montre une anémie à 3.100.000 globules rouges, avec leucocytose à 11.000 globules blancs, dont 76 % de polynucléaires. Pas d'albuminurie ni de cylindrurie.

On soumet la malade à un traitement de pénicilline d'emblée à 1 million d'U. O. par jour, réparties en 8 injections intra-musculaires. Dix jours après, la température se stabilise à 37°, la malade respire mieux, est plus calme, retrouve son appétit. Le taux des globules rouges remont à 3.900.000, la leucocytose est à 6.400 globules blancs dont 64 % de polynucléaires, la diurèse est abondante, deux hémocultures successives sont négatives, la malade se plaint seulement d'une douleur à l'épaule qui s'estompe en quelques jours.

La pénicilline est prolongée à la même dose pendant un mois. La malade sort de l'hôpital 30 mai avec un excellent état général.

En résumé, il s'agit d'une endocardite d'OSLER greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale qui, en raison de l'ancienneté de l'évolution est soumise à un traitement intensif et prolongé de 1 million d'U. O.

pendant trente jours. Cette guérison obtenue est trop récente pour tirer une conclusion définitive; cependant la reprise du poids, le nouvel élan vital qui semble émaner de cette jeune fille font bien présager de l'avenir.

TROISIEME PARTIE

Chapitre V

PRINCIPES ET CONDUITE DU TRAITEMENT

Avant d'entreprendre la discussion des observations d'endocardite maligne traitées depuis mai 1945 nous allons :

Préciser le mode d'administration de la pénicilline.

Indiquer les différents examens que nous avons pratiqués ayant pour but de préciser la conduite du traitement et de suivre l'évolution de la maladie.

I. — Mode d'administration de la pénicilline.

Le choix de la voie d'administration de la pénicilline découle des travaux expérimentaux faits sur l'animal puis sur l'homme, ayant pour but de préciser l'absorption et l'excrétion de ce produit.

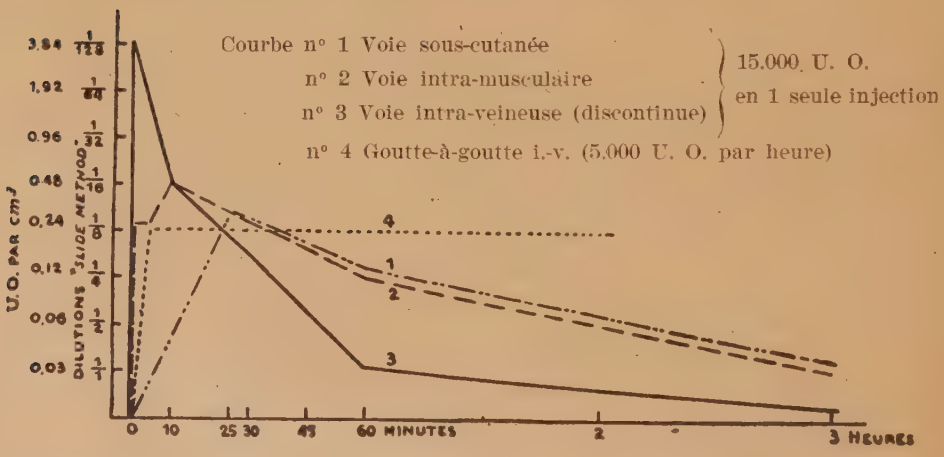
Ces travaux riches d'enseignement tendent à préciser la voie d'absorption qui donnera les résultats les plus satisfaisants avec le minimum de produit. Deux écueils sont à éviter, donner une trop forte quantité de médicament et de ce fait gaspiller ce produit précieux, ou donner une dose trop faible et par la suite inopérante.

De ces études, il ressort tout d'abord que la pénicilline ne peut être utilisée que par voie parentérale. Quelle que soit la voie choisie pour son administration il n'apparaît dans les urines que soixante et quarante-vingts pour cent de la substance administrée. On ignore où se produit cette déperdition, et si la substance se transforme au cours de son passage dans l'organisme.

Le produit pris par la bouche étant détruit par l'acide gastrique ne passe pas dans le sang (ABRAHAM et ses collaborateurs, RAMMELKAMP et KEEFER). L'excrétion urinaire ne dépasse pas 8 %.

Par voie parentérale, la pénicilline est fort bien absorbée. De nombreux auteurs ont tâché de préciser le meilleur mode d'administration.

Après une injection intra-veineuse de 15.000 unités, FLEMING montre qu'en quelques secondes on trouve



dans le sang une concentration de 4 U. O. (unités Oxford) par centimètre cube de sérum qui tombe après dix minutes à 0,5 U. O. Après une heure il n'y a plus que 0,03 U. O. RAMMELKAMP et KEEFER en injectant 20.000 U. O. de pénicilline retrouvent quelques minutes après une ou deux unités par centimètre cube de sérum;

quinze minutes après l'injection, 75 % du médicament a disparu du sang et 90 % après trente minutes. Le reste s'élimine plus lentement en trois ou quatre heures.

Les auteurs établissent également que la durée pendant laquelle la pénicilline ne peut être retrouvée dans le sang dépend de la dose injectée. Après une dose faible de 5.000 unités, on ne décèle dans le sérum que des traces au bout de trente à quarante minutes. Avec une dose relativement forte, 40.000 unités, l'effet se prolonge pendant environ trois heures.

Les méthodes de dosage de la pénicilline dans le sérum, relativement grossières, sont beaucoup moins sensibles que l'effet bactériostatique du sérum vis-à-vis du streptocoque par exemple. C'est ainsi que RAMMELKAMP et KEEFER montrent qu'un sérum dans lequel, depuis une heure, les dosages ne détectent plus de pénicilline inhibe pourtant encore la croissance de certains streptocoques.

La voie intra-veineuse donne donc sitôt l'injection une forte concentration suivie d'une chute rapide, ce qui nécessitera la répétition des injections toutes les deux ou trois heures où l'administration du produit en goutte-à-goutte continu.

Après une injection intramusculaire, la concentration sanguine augmente rapidement et atteint son maximum en cinquante minutes, pour FLEMING; trente minutes pour RAMMELKAMP et KEEFER; par cette voie la concentration dans le sérum reste toujours assez faible, ne dépassant pas 0,5 U. O., mais baisse plus lentement que lorsque le produit est injecté par voie veineuse. Avec des doses moyennes de 15 à 20.000 unités, la pénicilline peut-être détectée dans le sang jusqu'à la troisième heure après l'injection.

L'injection sous-cutanée donnerait, pour FLEMING des résultats moins intéressants. Quel que soit le mode d'administration, l'élimination est rapide et se fait en

grande partie par les urines. Après une heure elles contiennent lorsque l'injection a été faite par voie veineuse 58 % de la dose injectée (RAMMELKAMP et KEEFER). En vingt-quatre et trente-six heures, la plus grande partie de la pénicilline injectée est retrouvée dans les urines. Une quantité appréciable est également éliminée par la bile, mais il y a toujours un certain pourcentage qui échappe aux recherches et qui semble être détruit dans l'organisme. On ignore encore aujourd'hui le mode et le lieu de cette destruction.

Sans pouvoir préciser ici le degré d'imprégnation des divers tissus de l'organisme, on sait que la pénicilline imprègne fortement le foie et qu'elle est éliminée par la bile; que par contre, elle filtre très mal à travers les séreuses et que chez un individu sain on ne retrouve pas de pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien. On ne peut pas la déceler non plus dans la salive, ni dans les larmes. Dans le sang, le plasma contient beaucoup plus de pénicilline que les globules dans lesquels on trouve au plus 10 % de la dose notée dans le sérum.

De ces expériences, il découle que, la pénicilline s'éliminant très rapidement surtout par les reins, il est indispensable, pour obtenir dans l'organisme une concentration utile et active contre l'infection, d'administrer le médicament, soit d'une façon continue, soit par des doses fractionnées rapprochées à raison d'une injection toutes les deux, trois ou quatre heures au maximum et cela jour et nuit. On utilise donc la voie intra-veineuse ou intra-musculaire, la voie sous-cutanée ayant été abandonnée, par la plupart des expérimentateurs.

Voie Intra-Veineuse.

Deux méthodes sont possibles : l'administration discontinue à raison d'une injection toutes les deux ou trois heures, l'administration continue par goutte-à-goutte.

1°. — L'administration discontinue consiste à injecter toutes les deux ou trois heures dans la veine 10.000 U. ou plus, soit 1 ou 2 cc., cela jour et nuit.

La répétition des doses toutes les deux ou trois heures est indispensable, la pénicilline disparaissant rapidement du torrent circulatoire; l'avantage de cette méthode est d'être, sitôt l'injection terminée, complètement indolore. Elle a été critiquée par HERREL, car elle oblige un médecin à rester de garde jour et nuit près des malades et à multiplier les ponctions veineuses, ce qui est pénible pour le malade et pas toujours facile chez les sujets ayant des veines peu accessibles. De plus pour HERRELL, cette méthode serait plus onéreuse en médicament, ce qui a son importance, étant donné la rareté du produit.

2°. — L'administration continue par voie intra-veineuse est conseillée par HERREL. Elle permet d'obtenir une concentration sanguine en pénicilline, constante et élevée avec un minimum de produit à injecter. C'est la méthode économique par excellence.

L'appareil destiné aux injections continues comporte un goutte-à-goutte qui permet de contrôler la vitesse exacte de l'écoulement, les injections devront se faire ici non plus en solution concentrée, mais diluée. On ajoute à trois litres d'eau physiologique 400.000 U. à 1 million d'U. O. de pénicilline et on règle le débit de telle façon que l'on puisse injecter le volume total en vingt-quatre heures. Pour éviter une altération possible de la pénicilline à la température ambiante, la solution est conservée au frigidaire et on verse de temps à autre dans l'appareil 100 à 200 cc. de la solution.

Lorsque le sérum physiologique est contre-indiqué, on peut le remplacer par une solution de glucose à 5 %, malheureusement celle-ci a souvent un effet irritatif sur les veines.

L'appareil utilisé sera une aiguille à injections intra-veineuses banales, le jour elle sera fixée à l'aide d'un pansement léger ou d'un morceau de sparadrap. La nuit, chez les malades agités, le bras sera maintenu par une

attelle. HERRELL a pu ainsi administrer de la pénicilline pendant huit jours sans changer d'aiguille, ni modifier l'appareillage. BLOOMFIELD, au contraire, conseille de ne pas laisser l'aiguille dans la même veine pendant plus de douze à vingt-quatre heures.

Ce mode d'administration est donc assez délicat, nécessite une surveillance constante, et est très pénible pour le malade, lorsque l'immobilité doit se prolonger. Ce sont là des reproches sérieux que l'on peut faire à ce mode d'administration. L'autre inconvénient qui peut se voir également lorsque le traitement se fait par voie veineuse, est la relative fréquence des thrombo-phlébites; pour les éviter ainsi qu'une certaine inhibition de l'action de la pénicilline par l'emploi du caoutchouc synthétique, certains auteurs américains conseillent l'emploi d'ingénieux appareils comprenant de fines canalisations en caoutchouc naturel, qui introduites dans la veine ont pour effet de diluer la pénicilline dans le sang et de l'y maintenir à un taux élevé.

Injections intra-musculaires.

Les avantages de la voie intramusculaire sont multiples et peuvent se résumer ainsi :

1°. — Maintien d'une plus forte concentration pendant un temps plus long que par la voie veineuse, bien que la concentration dans le sang soit au début plus faible que celle obtenue par voie intra-veineuse.

2°. — Facilité de la technique des injections qui peut être confiée au personnel infirmier.

3°. — Bonne tolérance du médicament par le patient.

A l'Hôpital Pasteur, la pénicilline a été administrée dans la grande majorité des cas par injections intramusculaires discontinues, la dose totale quotidienne étant répartie en huit injections (une injection toutes les trois heures). Chez quelques malades toutefois, nous

avons eu recours pendant quelques jours à l'administration de la pénicilline par goutte-à-goutte intramusculaire continu à l'aide de l'appareil anglais Eudrip 3. Cette méthode, très en vogue en Grande-Bretagne, a le grand avantage de donner une concentration stable dans le sang. La dose totale à injecter en vingt-quatre heures est diluée dans 100 centimètres cubes d'eau distillée, et l'appareil est réglé pour débiter environ deux gouttes à la minute. L'aiguille est changée chaque jour de place. Le gros inconvénient réside dans le fait que le malade est obligé aussi de garder une immobilité absolue.

TRAITEMENTS ASSOCIÉS.

a) — *Association avec l'héparine.* — LOEWE et ses collaborateurs ont conseillé en Amérique d'associer l'héparine au traitement pénicilliné, pour tenter d'éviter des complications emboliques. Ils ont mis au point une méthode pratique pour l'administration sous-cutanée de cet anti-coagulant.

DAWSON et HUNTER ont donné à quelques-uns de leurs malades jusqu'à 200 mg. d'héparine, tous les quatre ou cinq jours; ce traitement ayant déclenché chez quelques malades des hémorragies mortelles, ces auteurs ont mis en garde leurs collègues des dangers de cette médication, de sorte qu'elle est actuellement à peu près complètement abandonnée.

A l'hôpital Pasteur, dans trois cas observés par nous (obs. III-V et VI), nous avons eu recours au traitement par l'antivitamine K (100 mg. par jour pendant trois jours); nous n'avons pas noté d'action notable dans deux cas (obs. V et VI), par contre, M. A..., obs. III; a présenté de nombreuses pétéchies, malgré toutes les précautions prises.

b) — *Association avec les sulfamides.*

Cette association avec les diazines en particulier semblait renforcer l'action de la pénicilline dans les observations III et IV. Les autres malades, qui en

avaient déjà reçu en grande quantité, ne les toléraient plus. On peut supposer que les sulfamides inhibent dans une certaine mesure la sécrétion rénale, permettant ainsi de maintenir élevé le taux de la pénicilline dans le sang. Cette hypothèse a mis les chercheurs sur la voie de la pénicilline-retard. La mise au point de cette question, dans un avenir proche simplifiera certainement beaucoup l'administration de la pénicilline.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

Nous avons pratiqué chez tous nos malades un certain nombre d'examens de laboratoire.

Les uns tels que la pénicillino-résistance du germe, la surveillance du métabolisme de la pénicilline dans l'organisme, ont un intérêt tout au moins théorique pour la conduite du traitement.

Les autres, tels que la numération globulaire et la formule leucocytaire, la sédimentation globulaire, le résultat des hémocultures et de l'examen microscopique des urines sont des tests de premier ordre permettant de suivre l'évolution de la maladie.

Chez la plupart de nos malades, nous avons déterminé la pénicillino-résistance du germe, espérant que cette étude nous donnerait des indications sur les doses de pénicilline à injecter quotidiennement. Nous reviendrons, lors de la discussion de nos observations, sur ce point intéressant, contentons-nous ici de donner quelques très rapides indications sur les méthodes à utiliser pour déterminer cette pénicillino-résistance.

RECHERCHE DE LA PÉNICILLINO-RÉSISTANCE D'UN GERME.

Une série de tubes de bouillon sérum contenant des concentrations progressives de pénicilline est ensemencée avec le germe étudié, une autre série ensemencée avec du staphylocoque doré Oxford, souche H, servant de gamme-étalon. On recherche la plus faible concentration de pénicilline qui inhibe la croissance. Avec le

streptocoque, cette recherche est toujours difficile et d'interprétation délicate. En effet (GARROD), les streptocoques isolés d'un pus ou du sang sont généralement de diverses souches de streptocoques dont la résistance à la pénicilline est inégale. Il en résulte, lorsqu'on étudie ces souches par dilution, que le virage est peu précis, deux ou trois tubes présentant des cultures très faibles ou de très légers troubles.

En dosage Oxford, cette impression se traduit par une zone de halo, qui entoure la zone d'inhibition.

DOSAGE DE LA PÉNICILLINE DANS LE SANG.

Cet examen est particulièrement intéressant quand on administre la pénicilline par goutte-à-goutte intramusculaire. Mais, même dans les traitements par injections discontinues, il est bon de le pratiquer de temps en temps, afin d'assurer que la teneur minima du sang en pénicilline ne descende pas en dessous d'un seuil efficace; pour un germe de sensibilité à la pénicilline analogue à celle du staphylocoque standard, des études récentes montrent que ce seuil est de 0,078 U. O. par centimètre cube de sang, soit quatre fois la concentration capable d'inhiber ce staphylocoque. Nous employons habituellement à l'Hôpital Pasteur, la Slide Method qui nous a été conseillée par le professeur GARROT, simple, rapide, mais peu précise.

Le sérum du malade est dilué 1, 2, 4, 8, 16 et 32 fois dans du sérum normal stérile sur des lames stériles. Une goutte du sérum normal est prise comme témoin. Ces gouttes sont inoculées avec une anse d'une dilution au 1/10.000 d'une culture sur bouillon de staphylocoque standard. Des lamelles sont placées sur ces gouttes et lutées avec de la vaseline, puis les lames sont portées à l'étuve pendant environ douze heures. Le staphylocoque se développe en colonies dans le sérum; le témoin doit contenir de quarante à cent colonies ainsi

que les dilutions de sérum ne contenant pas suffisamment de pénicilline pour inhiber la croissance du germe.

Pour les titrages précis, Bernard SUREAU de l'Hôpital Pasteur et ses collaborateurs, utilisent la méthode suivante basée sur la méthode des dilutions :

Des dilutions progressives du milieu à étudier sont ensemencées avec une culture de vingt-quatre heures, au 1/1.000e de staphylocoque Oxford, comparativement à une gamme étalon; pour rendre le dosage plus facilement lisible, on ajoute à chaque tube quelques gouttes du sucre et une goutte d'un indicateur de pH; si le staphylocoque se développe; le sucre est fermenté, et l'indicateur vire.

Le titrage se fait en présence de glucose et de phénol-sulfone-phtaléine.

Toutes les dilutions sont faites en sérum physiologique; à chaque tube contenant dix gouttes de la dilution à titrer on ajoute quatre gouttes d'une solution de glucose en eau peptonée contenant la P. S. P. et une goutte d'une culture au 1/1.000e en bouillon de staphylocoque Oxford. La solution glucose P. S. P. est préparée de la façon suivante :

Glucose à 30 % : XX gouttes
P. S. P. à 15 % : X gouttes
Eau peptonée : 5 cc.

La gamme étalon répond à des dilutions échelonnées du 1/25e au 1/75e.

Normalement le staphylocoque pousse au 1/50e, la P. S. P. passe du rose franc au jaune citron. Les dilutions de sérum sont préparées d'après la teneur présumée du milieu en pénicilline.

La lecture se fait après douze à quinze heures d'étuve. Elle est facilitée par le virage, très net, au jaune de la P. S. P. la méthode est sensible à 0,2 unité par cc.

A côté de ces deux examens, nous avons répété si possible tous les huit à dix jours les hémocultures, les numérations globulaires avec formule leucocytaire, et l'épreuve de sédimentation globulaire, qui sont les tests de guérison importants.

HÉMOCULTURES.

Les hémocultures doivent être faites tous les huit jours, même si la température est normale. En effet, la rechute est presque toujours annoncée par une hémoculture qui redevient positive avant même que la température ne s'élève. Ces faits se dégagent très nettement de nos trois premières observations. Chez des malades en plein traitement, mais recevant des doses insuffisantes, l'hémoculture d'abord négative redevient positive, bien que la température se maintienne à la normale. Si le malade est en cours de traitement, pour avoir un résultat valable, il ne faut pas omettre d'ajouter au milieu servant à l'ensemencement du sang de la pénicillinase; si le malade absorbe en même temps des sulfamides, on devra en plus ajouter au milieu de l'acide para-aminobenzoïque.

Voici la technique qui a été adoptée pour pratiquer nos hémocultures :

On recueille 8 centimètres cubes de sang sur 2 centimètres cubes de citrate de soude à 4 p. 100. Au laboratoire, on ensemence avec ce sang deux boîtes de Pétri et six tubes de bouillon. Chaque tube reçoit environ 1 centimètre cube de sang. Les deux géloses sont ensemencées de la façon suivante : dans chaque boîte de Pétri stérile, on verse exactement 1 cm3, 25 de sang citraté (soit 1 centimètre cube de sang pur). On coule de la gélose à 45°, on mélange. On obtient ainsi des géloses au sang; si l'hémoculture pousse ,on admet que chaque germe vivant donne une colonie, et on peut ainsi évaluer le nombre de germes par centimètre cube de sang.

Si le malade est en cours de traitement et reçoit de la pénicilline, on ajoute dans chaque tube et dans chaque gélose une goutte de pénicillinase pour détruire la pénicilline; en pratique, pour les besoins cliniques, la pénicillinase se prépare de la façon suivante : on ensemence sur bouillon peptonée une souche de B. subtilis (de préférence souche de DUTHIE ou de UNGAR). Quand la culture est bien développée, au bout de trois ou quatre jours, on amène son pH à 7, puis on la stérilise sur filtre Seitz; la solution obtenue est alors titrée quant à son pouvoir « antipénicilline » et utilisée comme solution de pénicillinase).

Nous savons que les solutions habituelles inhibent environ 20 U. O. de pénicilline par goutte. S'il y a un traitement sulfamidé, on ajoute cinq gouttes de solution au 1/100.000 d'acide para-aminobenzoïque. Si le traitement est mixte, on ajoute les deux. Quand le malade est en traitement, il est bon de s'assurer que la pénicillinase ou l'acide para-aminobenzoïque ont été ajoutés en quantité suffisante pour détruire la pénicilline ou les sulfamides. Pour ce faire, le sixième tube est surensemencé avec une goutte de culture de vingt-quatre heures au 1/10 de staphylocoque pénicilliné ou sulfamido-sensible. Le staphylocoque doit se développer malgré la pénicilline ou les sulfamides contenus dans le sang.

Les Américains remplacent parfois la pénicillinase par l'hydroxylamine, susceptible de faciliter les examens de laboratoire au cours du traitement pénicilliné. Ce produit se comporte comme une anti-pénicilline très active et facile à titrer avec précision.

N.-B. — L'unité officielle est appelée unité Oxford ou unité Florey. Cette unité correspond actuellement au 1/650e mgr. du sel de sodium, étalon de pénicilline conservée à Washington par le « Federal Food and Drug Admnistration ».

CHAPITRE VI

ETUDE DES OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

NATURE DU GERME :

Les endocardites malignes lentes traitées reconnaissaient dans treize cas, comme agent microbien, le streptocoque viridans et dans un cas le staphylocoque doré.

D'autres auteurs ont pu mettre en cause des germes variés, tels que : streptocoque hémolytique, pneumocoque, gonocoque, colibacille, perfringens, Pfeiffer, etc... On peut donc conclure qu'il n'y a pas de germe spécifique de l'endocardite maligne lente. On ne peut non plus, de la nature du germe, ni de sa qualité, tirer des éléments de pronostic. Dans un cas (obs. IX), le germe pousse après quinze jours d'hémoculture négative, alors que le syndrome infectieux est très grave. C'est donc plutôt de l'allure générale des symptômes qu'il faut rechercher les éléments du pronostic.

RÉSULTATS CLINIQUES :

Les résultats obtenus sont des plus encourageants, puisque sur ces treize malades, onze aujourd'hui après un recul variant entre dix et deux mois n'ont pas fait de rechute.

Lorsque la maladie réagit favorablement au traitement, l'état général s'améliore rapidement. Le malade

se sent mieux, l'appétit renaît, le sommeil est plus calme, l'anémie s'améliore. Les malades des obs. III, XI, et XII et XIII, en un mois, par le simple traitement pénicilliné, sans aucune autre thérapeutique associée ont récupéré plus d'un million de globules rouges. La polynucléose s'atténue, la sédimentation globulaire tend à s'abaisser, la diurèse augmente.

La température redevient normale, soit rapidement en deux ou trois jours, soit plus lentement en huit à dix jours. La courbe thermique a une valeur toute particulière : dans la plupart de nos observations, nous avons constaté du huitième au quinzième jour du traitement pénicilliné, une recrudescence fébrile. Le Professeur DONZELOT a beaucoup insisté sur cette anomalie de la courbe de température au dernier congrès de la pénicilline d'avril 1946 à Paris. Il pense qu'il existe par rapport à l'action thérapeutique une phase négative du huitième au quinzième jour. Dans cette phase, on constate souvent de l'hyperleucocytose, des accidents thérapeutiques peuvent survenir à ce moment, l'hémoculture peut redevenir positive. En dehors de cette période, la température doit se maintenir au-dessous de 37° le matin, une légère fébricule doit toujours faire redouter une rechute et augmenter la pénicilline.

M. M..., âgé de cinquante ans (obs. V) est mort par défaillance cardiaque après six jours de traitement.

Cet homme, atteint d'une endocardite lente maligne greffée sur une double lésion aortique et mitrale de nature rhumatismale, présentait certes des signes de défaillance cardiaque sévère (gros foie, congestion bilatérale des deux bases pulmonaires) lorsqu'on entreprit le traitement pénicilliné. Pourtant le pronostic vital ne semblait pas inquiétant à brève échéance. Les bruits du cœur étaient bien frappés, entrecoupés seulement de loin en loin d'extrasystoles. La tension artérielle restait bonne à 18-10.

Le traitement pénicilliné eut un effet immédiat sur le syndrome infectieux; la température se stabilisa à la normale dès le premier jour et des hémocultures pratiquées quatre jours après l'institution du traitement restèrent négatives. Par contre, au fur et à mesure que le syndrome infectieux s'améliorait, la défaillance cardiaque s'aggravait. Le cœur devenait irrégulier, un épanchement pleural bilatéral apparaissait; le volume du foie augmentait, les urines devenaient de plus en plus rares, et le malade très dyspnéique, malgré un traitement tonicardiaque, mourait six jours après le début du traitement. La pénicillinothérapie semble avoir nettement aggravé la défaillance cardiaque.

Chez deux autres malades (obs. VI et VIII), nous avons eu la même impression. M. B..., cinquante-deux ans, observation VI, a fait le 25 août, en plein traitement pénicilliné, une défaillance cardiaque sévère (dyspnée intense, douleur précordiale, tachycardie, chute de la tension artérielle de 14-9 à 9-5) qui se calma en quatre à cinq jours par un traitement tonicardiaque énergique (ouabaïne intraveineuse, huile camphrée). Rentré chez lui et bien qu'ayant mené une vie très calme, il a présenté, fin octobre des signes inquiétants d'insuffisance myocardique. Cet homme, guéri de sa maladie d'Osler, a fait en janvier une phase aiguë d'insuffisance cardiaque et est décédé le 3 février 1946.

M. G..., trente-six ans, obs. VIII, atteint d'une insuffisance mitrale bien compensée avant sa maladie d'Osler, présente deux mois après la fin du traitement pénicilliné, bien que le syndrome infectieux semble guéri, des signes d'insuffisance myocardique. Depuis, nous savons que son état s'est stabilisé.

De ces trois observations se dégage donc que la maladie d'Osler aggrave souvent la lésion cardiaque. Aussi, tant qu'on ne disposera pas de pénicilline en quantité suffisante pour traiter toutes les endocardites malignes lentes, nous pensons qu'il faut s'abstenir de

traiter les malades présentant des signes de défaillance cardiaque. La guérison serait en effet précaire, le malade, bien que guéri de son endocardite maligne lente, mourait, dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement, de défaillance cardiaque. Cette éventualité semble avoir été notée fréquemment par LOEWE, HUGMULE, KEEFER et ses collaborateurs, ainsi que par BAEHR, et récemment en France par DONZELOT et DE GENNES.

Différentes vérifications autopsiques ont montré que l'œdème des piliers et des valvules du cœur disparaît au cours du traitement pénicilliné, ce qui peut expliquer dans certains cas l'apparition au premier plan de la défaillance cardiaque, par défaut brusque de coaptation des valvules; d'autre part, la pénicilline peut altérer dans d'autres cas, la fonction du cœur par l'intermédiaire du système neuro-végétatif; cette hypothèse aurait été vérifiée par une expérience récente du Professeur LOEPER, en injectant de la pénicilline par voie intra-veineuse à l'animal.

Dans notre statistique personnelle à l'heure actuelle, nous n'avons eu à déplorer qu'un décès par insuffisance cardiaque, en cours de traitement, et un décès quatre mois après la fin du traitement. Le troisième échec que nous avons eu, se rapporte à un jeune homme (obs. 1). C'était le premier malade que nous traitions, et nous lui avons administré 200.000 U. O. pendant vingt-quatre jours, soit 4.800.000 U. O. Bien que les hémocultures depuis le début du traitement aient été négatives, trois jours après l'arrêt du traitement, la température remontait et l'hémoculture était à nouveau positive.

Après quatorze jours d'interruption, nous reprenions le traitement d'abord à 200.000 U. O. par vingt-quatre heures pendant vingt-deux jours, puis à 400.000 U. O. par vingt-quatre heures pendant quatorze jours. A la fin de cette série, alors qu'il recevait 400.000 U. O. par jour, l'hémoculture était à nouveau positive; nous étions

obligé d'interrompre le traitement, ne pouvant faute de produit, augmenter les doses.

Cette observation n'est qu'un échec partiel puisque le malade a été guéri et les hémocultures définitivement négativées dans le service du Docteur DE GENNES, avec une dose de pénicilline de 1.600.000 U. O. poursuivie pendant trois mois.

DOSES DE PÉNICILLINE :

Cette observation pose donc le problème des doses à conseiller dans le traitement des endocardites d'OSLER et du mode d'administration du médicament.

Chez ce malade, la pénicilline a été injectée par voie intra-musculaire, la dose totale étant répartie en huit injections. Certains auteurs préfèrent les injections intra-musculaires continues, mais les deux méthodes ayant leurs partisans, et les résultats étant sensiblement comparables, nous ne croyons pas qu'il faille incriminer cet échec partiel au mode d'administration de la pénicilline. La seule erreur à éviter consiste à faire un traitement discontinu avec des arrêts de plusieurs jours. L'observation IV illustre bien ce qu'il ne faut pas faire sous peine d'avoir un échec certain. Cet homme qui était traité en ville et qui recevait de la pénicilline de provenance inconnue d'une façon sporadique, avec des arrêts de plusieurs jours, ne tira aucun bienfait de cette thérapeutique à dose pourtant non négligeable, puisqu'il reçut 4.800.000 U. O. de pénicilline. Il ne faut donc jamais entreprendre un traitement avant d'avoir la dose totale à sa disposition. Si l'on dispose d'une dose relativement faible, il vaut mieux, croyons-nous faire des doses moins fortes et prolonger le traitement plus longtemps; celui-ci devra toujours durer au moins un mois et, si possible cinq à six semaines.

La quantité de pénicilline à faire quotidiennement est un problème beaucoup plus difficile à trancher. Il est indiscutable qu'avec des doses relativement faibles,

on ait guéri des endocardites lentes malignes. Tous les premiers succès rapportés par LOEWE et ses collaborateurs, par DAWSON et HOBBY ont été obtenus avec des doses n'exédant pas et souvent inférieures à 200.000 U. O. par jour. André SARIC de Bordeaux, en mars 1945, a pu guérir une maladie d'OSLER en injectant 1.500.000 U. O. en treize jours, nous avons guéri un malade (obs. IV) en injectant 200.000 U. O. par vingt-quatre heures pendant vingt-six jours, soit au total 5.200.000 U. O. Peut-être le malade supportant bien les sulfamides, l'administration simultanée de sumédine a-t-elle contribué à amener la guérison avec des doses relativement faibles.

Dans d'autres cas, comme il ressort indiscutablement de nos observations la dose de 200.000 U. O. était insuffisante.

L'observation II démontre indiscutablement ce fait. Cette jeune fille recevait quotidiennement 200.000 U. O. de pénicilline depuis quarante-deux jours, lorsqu'une légère reprise de la température et surtout une hémoculture positive montrèrent que la dose était trop faible. En doublant celle-ci tout rentra dans l'ordre, et depuis quatre mois elle n'a pas fait de rechute.

Chez M. A... (observation III) il se produisait un fait absolument identique, avec cette différence que 400.000 U. O. pas plus que 200.000 U. O. ne vinrent à bout de l'infection. Il fallut donner près de 22.000.000 U. O. en trente-et-jours pour triompher de la maladie.

Chez Mme G..., (obs. X) et chez Mme L... (obs. XI) une dose de 480.000 U. O. par jour pendant trente jours n'empêchèrent pas un accident embolique qui nécessita de porter la dose à 1 million U. O. par jour pendant douze jours; depuis le succès thérapeutique semble acquis.

Il semble donc logique de dire qu'en augmentant les doses quotidiennes de pénicilline et en prolongeant la

durée du traitement on accroît les chances de succès. L'expérience de CHRISTIE à Londres, renforce cette opinion, les rechutes, comme nous l'avons déjà signalé étant plus fréquentes chez les civils, qui reçoivent moins de pénicilline que les militaires. Dans une statistique récente, cet auteur a employé la dose de 5 millions U. O. par jour pendant vingt-huit jours, avec des succès thérapeutiques constants.

A l'heure actuelle, nous traitons plus modestement nos endocardites en faisant quotidiennement 1.000.000 à 2.000.000 U. O. et en prolongeant le traitement pendant un mois.

Nous avons adopté cette ligne de conduite car rien ne nous permet actuellement de savoir à l'avance, si tel malade guérira avec une faible dose ou si au contraire il faudra avoir recours à de très fortes doses pour juguler l'infection.

RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES :

Pour tâcher de nous faire une opinion sur cette question très importante et traiter nos malades moins empiriquement, nous avons étudié sous la direction des Docteurs R. MARTIN et B. SUREAU dans sept cas la résistance du germe à la pénicilline. Il était logique d'admettre comme le laisse entendre BRISKIER dans un récent article, que les germes très sensibles à la pénicilline guérissent avec de très faibles doses, tandis que dans les cas contraires, on doit avoir recours à des doses plus élevées. Cette étude, malheureusement, disons-le, dès maintenant n'a pas comblé les espoirs. Ce ne sont pas les germes les plus sensibles qui ont le mieux réagi au traitement.

M. A... (obs. III), par exemple, dont le germe est relativement sensible à la pénicilline puisque sa culture est inhibée par 1/200 d'unité de pénicilline par centimètre cube, a fait deux rechutes et n'a été guéri qu'avec un traitement de 21.640.000 U. O. en un mois.

M. B... par contre, dont le germe n'était sensible qu'à l'unité de pénicilline par centimètre cube, soit deux cents fois moins sensible que le germe de M. A..., a guéri fort bien avec 15 millions d'unités. Les autres cas, comme il se dégage de l'étude du tableau, ne donnent aucun élément intéressant. A l'heure actuelle, nous croyons donc que l'étude de la résistance des germes a un intérêt théorique important, et nous nous rappor-

Nom	Anc. de la maladie	Nature	Pén. m/sis	Acc. clin. part.	Quantité P. injectée	Résultats
Obs. I Mr. S... 18ans	Moins d'un mois	Strep. viridans	1/20		1° 4.800.000 U. en 24 jours 2° 10.000 U. en 14 jours	Rechute (2 juil. " 9 août 1945
Obs. II Mlle b. 26 ans		Strep. viridans	1/100	Hémiplégie	13.000.000 U.	Pas de rechute depuis fin trait. 15août 1945
Obs. III Mr A... 49 ans	Plus d'un an	Strep. viridans	1/200	Pétéchies et nodosit. cutanées	5.400.000 U. 7.800.000 U. 21.640.000 U.	Rechut. 7août 45 " " 25 août45 Pas de rechute dep. fin trait. 18octob.45
Obs. IV Mr H... 51ans	2 mois 1/2	Strep. viridans		Panaris d'Osler	4.800.000 en ville de provenance incontestablement fait d'une façon discont. - 5.200.000	/Rechut. 30Jui45 / /Pas de rechu. dep. la fin du trait. (23 août 1945)
Obs. V Mr L... 56 ans	3 mois	Strep. viridans	1 unité	panaris d'Osler	8.880.000 U.	Mort en cours de trait. défaillance cardiaque.
Obs. VI Mr B... 52 ans	3 mois 1/2	Strep. viridans	1 unité	Arthralgie Signes déf. cardiaque	15.000.000 U.	Guérie du synd. inf. dep. la fin du trait. 10sep45 Aggrav. sig. défaillance cardiaque
Obs. VII .A... 31ans	2 mois 1/	Strep. viridans	1/1000 U.		13.600.000 U.	Pas de rechute dep. fin du trait (6 octobre 1945)
Obs. VIII Mr G...	7 mois	Staphylocoque dor.	1/200 U.	panaris d'Osler	7.600.000 U.	Pas de rechute dep. fin du trai 8sept.45 Signes de défail. cardiaques graves.

tons, quant à sa portée pratique, aux statistiques anglo-américaines qui lui attribuent les 2 3 de leurs échecs du traitement.

L'ancienneté de la maladie ne nous permet pas d'après nos observations de nous faire une idée sur la

résistance de l'infection à la pénicilline. *A priori,* nous pensions que les sujets malades depuis peu de temps guérissaient plus facilement que ceux atteints depuis de longs mois et qui présentaient des lésions valvulaires plus étendues et plus profondes. Nous avons traité M. S... (obs. 1) qui était atteint depuis moins d'un mois, et M. A... (obs. III) qui était malade depuis plus d'un an; ce sont seulement de très fortes doses qui ont pu les guérir tous deux. Tous les autres cas concernent des malades atteints depuis deux à quatre mois, sauf M. P... (obs. VIII) qui était malade depuis sept mois et qui réagit fort bien à un traitement relativement peu élevé. D'après ces observations, il ne semble donc pas que le facteur ancienneté de la maladie soit un élément pour la conduite du traitement.

Lorsque les malades ont fait des accidents emboliques graves (obs. II et X), le pronostic ne semble nullement aggravé, le traitement pénicilliné amenant la guérison de la même façon.

A l'heure actuelle, dans cette étude, rien ne nous a permis de trouver un facteur permettant de préciser les doses à faire dans chaque cas, aussi préférant pécher par excès que par défaut, il vaut mieux conseiller les doses élevées.

Les doses trop faibles seraient également susceptibles de créer une pénicillino-résistance du germe. *In vitro,* ABRAHAM, CHAIN et leurs collaborateurs ont montré qu'on pouvait artificiellement accroître la résistance d'un germe en le cultivant en présence de quantités croissantes de pénicilline. La chimio-résistance acquise semble devenir un caractère fixe et se transmettre dans les cultures en série. *In vivo,* le même phénomène se produit-il ? Cela est très vraisemblable, et nous savons que notre échec partiel concernant notre observation I est dû aux doses insuffisantes que nous avons administrées et qui ont rendu par la suite le malade résistant aux doses un peu plus élevées. Ceci

ne ressort pourtant pas nettement de nos observations; Mlle B... (obs. II) qui avait reçu la même dose que M. S... (obs. I), fit en plein traitement une rechute au quarante-deuxième jour; celle-ci fut jugulée par 400.000 U. O. de pénicilline, administrée pendant dix jours. Cette pénicillino-résistance ne devait pas être très profonde, puisque 4 millions d'unités en venaient à bout.

M. H... enfin, (obs. IV), qui avait reçu en ville 4.800.000 U. O. en deux mois, et qui aurait dû être au plus haut chef pénicillo-résistant, fut de tous nos malades celui qui fut guéri avec la dose la plus faible : 5.300.000 en vingt-huit jours.

La pénicillino-résistance reste donc un argument en faveur de l'institution d'emblée de fortes doses.

Tests de guérison :

Une question très délicate à trancher est la date à laquelle il faut arrêter le traitement. Nous avons déjà parlé de tests cliniques et hématologiques, mais nous voudrions insister sur l'intérêt de l'hémoculture, qui, faite avec adjonction de pénicillinase semble de beaucoup l'examen le plus précis et le plus fidèle. Dans nombre de cas, l'hémoculture seule en cours de traitement nous a permis de penser à une rechute, l'état général étant excellent, la température restait subnormale, ainsi que la formule sanguine, les temps de sédimentation et l'examen microscopique des urines. Nous avons pensé aussi faire un contrôle électro-cardiographique de nos malades, mais cet examen, tant dans le diagnostic que dans l'évolution et la guérison de cette affection n'est pas susceptible de donner des critères satisfaisants.

Surveillance des malades après guérison :

Il est en effet classique de dire qu'on ne peut parler de complète guérison qu'après des mois, voire même pour certains auteurs plusieurs années. Un streptoco-

que pourrait rester niché dans l'anfractuosité d'une valvule et se réveiller après plusieurs mois. Les malades devront donc être suivis pendant longtemps. Notre expérience bien récente nous porterait à dire que les rechutes précoces sont pourtant plus fréquentes que les rechutes tardives. C'est en effet toujours lorsque les doses de pénicilline ont été insuffisantes, en plein traitement ou dans les huit jours suivant l'arrêt du traitement, que nous avons vu survenir les rechutes.

Nous conformant aux indications fournies par les auteurs anglo-américains et qui ont été bien schématisées tout récemment par BRISKIER, voici la règle de conduite que nous conseillons d'adopter : tous les huit ou quinze jours, il faut convoquer les malades avec leur feuille de température, qui doit être exactement tenue à jour, et les examiner au point de vue clinique; il faut leur faire une hémoculture, une numération globulaire, une sédimentation globulaire et un examen microscopique des urines.

Il faut également prévenir le malade qu'une rechute est toujours possible et que celle-ci est particulièrement à craindre au cours d'une infection intercurrente aussi bénigne soit-elle. Chez les sujets ayant une maladie de BOUILLAUD, il est classique de donner du salicylate de soude dès que la température s'élève; peut-être une règle analogue sera-t-elle admise pour les malades atteints d'endocardite lente et traités par la pénicilline.

Si tous les examens énumérés plus haut ne sont pas satisfaisants, il ne faut pas hésiter à reprendre le traitement pénicilliné; malheureusement la pénicilline reste très rare en France, et on demeure gêné pour agir comme on le désirerait.

Nous souhaitons que le gouvernement français entreprenne une politique en faveur du progrès et de l'avancement des sciences, permettant en particulier la

création d'usines à grand rendement de pénicilline et la multiplication rapide de laboratoires de recherches; nous rappellerons avec ferveur cet appel du Grand Pasteur dont le génie prophétique éclaire toujours le monde de la science moderne :

« Si vous êtes jaloux de la part que votre pays peut revendiquer dans l'épanouissement de ces merveilles, prenez intérêt, je vous en conjure, à ces demeures sacrées que l'on désigne du nom expressif de laboratoires. Demandez qu'on les multiplie et qu'on les orne : ce sont les temples de l'avenir, de la richesse et du bien-être. C'est là que l'humanité grandit, se fortifie et devient meilleure. Elle y apprend à lire dans les œuvres de la nature, œuvres de progrès et d'harmonie universelle, tandis que ses œuvres à elle sont trop souvent celles de la barbarie, du fanatisme et de la destruction. »

QUATRIEME PARTIE

Chapitre VII

APERÇU DES RESULTATS DE DIVERS EXPERIMENTATEURS FRANÇAIS

Au dernier Congrès de la Pénicilline à Paris d'avril 1946, le Professeur Donzelot a exposé ses conclusions personnelles sur le traitement des endocardites d'Osler par la Pénicilline.

Il conçoit la conduite pratique du traitement de la façon suivante :

1 million d'U. O. de pénicilline dans les 20 premiers jours par injections intra-musculaires discontinues; pratiquer les deux premières hémocultures, en cours de traitement, les 6e et 12e jours; si elles sont négatives, on peut ramener , la 3e semaine de traitement la dose de pénicilline à 500.000 U. O. par jour, surtout dans les cas d'insuffisance cardiaque ou d'algies précordiales.

Le traitement doit comprendre une première série d'injections de pénicilline pendant 30 à 60 jours; après un certain repos une deuxième série d'injections pour stabiliser le résultat acquis.

Pratiquer tous les six jours une hémoculture, une sédimentation globulaire, une numération globulaire, un examen microscopique des urines.

Prévenir les rechutes par l'observation des signes avant-coureurs donnés par la triade :

Hématurie.

Hémoculture.

Elévation de la courbe thermique.

Le Professeur DONZELOT, conseille de prendre la température toutes les trois heures, il note l'anomalie de la courbe thermique du 8e au 15e jour. Il divise ses résultats en quatre groupes :

Premier groupe :

Résultats satisfaisants :

L'apyrexie est obtenue le 20e jour, la courbe thermique reste normale, l'hémoculture négative, la sédimentation globulaire abaissée, la formule sanguine rétablie, l'état général est excellent.

Deuxième groupe :

Résultats assez satisfaisants :

Malgré l'amélioration de l'état général, la température n'est pas revenue à la normale, on note l'augmentation du rythme nycthéméral. Des rechutes transitoires peuvent se produire, des hémi-parésies par exemple. L'amélioration est lente mais continue après l'arrêt du traitement.

Troisième groupe :

Résultats peu satisfaisants :

La courbe thermique montre de brusques poussées fébriles, et, alors que l'on espérait un résultat brillant en cours de traitement, dès l'arrêt de la pénicilline l'hémoculture redevient positive, nécessitant des doses plus fortes et une prolongation du traitement.

Quatrième groupe :

Echecs :

Ce groupe comprend les cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance cardiaque.

Le Professeur DONZELOT insiste sur l'emploi des doses fortes d'emblée, il conseille de ne pas faire de pénicilline à petites doses pour éviter la pénicillino-résistance.

Sur 24 cas traités, il obtient 60 % se guérisons avec une dose d'un million et plus d'U. O. de pénicilline.

Et 30 % seulement avec l'emploi de doses de pénicilline de moins d'un million d'U. O.

Le Docteur DE GENNES qui a employé un des premiers, en France, des doses massives de pénicilline dans la maladie d'Osler, a rapporté ses conclusions dans une conférence récente.

Il compte environ 70 à 75 % de guérisons dans les cas traités par lui.

Il envisage un traitement moyen de 6 semaines à 3 mois, à une dose de début d'un million à 1.600.000 U. O. de pénicilline par jour.

Il est indispensable d'après lui, d'affirmer l'identité de la maladie, en plus des signes cliniques, en pratiquant des hémocultures avec beaucoup de soins, sur le milieu spécial de Reilly (1). Ce milieu de culture serait d'une précision telle que deux hémocultures négatives successives élimineraient le diagnostic de maladie d'Osler.

Il n'y a pas de contre-indications absolues à la pénicillino-thérapie en dehors de l'insuffisance cardiaque grave. Les embolies pulmonaires, l'urémie, contre-indications apparentes, peuvent guérir sous l'influence du traitement. Les néphrites par exemple rendent service au traitement en élevant le seuil rénal.

(1) *Milieu de Reilly.*

On utilise des tubes de 30 cm. de long, on y introduit 10 cc. de gélose Veillon et 30 cc. de bouillon glucosé à 1 %. On fait bouillir 10 minutes. Le milieu étant maintenu à 40°, on ensemence le sang au lit du malade, et l'on refroidit rapidement.

Il rejette le traitement associé avec l'héparine et considère qu'il n'y a pas de pénicillino-résistance acquise; si un cas est considéré comme résistant à la pénicilline, il faut penser avant tout à l'insuffisance des doses employées.

Il rapporte le projet du Docteur SOULIÉ, qui propose pour l'avenir, un traitement d'entretien, ou préventif, chez tout malade porteur d'une lésion cardiaque grave, point d'appel pour le streptocoque ou autre germe virulent susceptible d'engendrer une endocardite maligne.

Le Professeur LENÈGRE avec une spontanéité à laquelle nous avons été très sensibles, a bien voulu nous communiquer quelques résultats, de traitements pénicillinés de la maladie d'Osler, entrepris dans son service.

OBSERVATION I

Mlle D..., 11 ans, endocardite d'Osler greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale. Traitement par la pénicilline : 600.000 à 800.000 U. O. par jour à partir du 23 mars 1946. Décès le 1er avril par défaillance cardiaque.

Le traitement semble avoir été entrepris alors que la malade était déjà dans la phase d'insuffisance cardiaque.

Hémoculture : streptocoque viridans.

Pas de contrôle de pénicillino-résistance, ni de dosage dans le sang.

OBSERVATION II

Madame W..., 36 ans. Endocardite d'Osler chez une malade porteuse d'un rétrécissement mitral et ayant présenté un pyo-salpinx en février 1946.

Hémoculture le 21 mars : streptocoque viridans.

Traitement pénicilliné à partir du 23 mars : 800.000 U. O. par jour; décès le 4 avril 1946.

A l'autopsie, nombreuses végétations, denses et serrées, localisées autour de l'orifice mitral, formant une véritable occlusion, nombreux infarctus pulmonaires.

Cette observation très intéressante montre au point de vue étiologique, le rôle possible de l'infection salpingienne, dans l'évolution de la maladie, l'importance des lésions anatomiques, vérifiées à l'autopsie, au point de vue thérapeutique, la nécessité de doses fortes, sous contrôle des examens de laboratoire, et administrées avant la période de défaillance cardiaque ; car à ce moment, la pénicilline semble aggraver la maladie.

OBSERVATION III

Madame D..., 41 ans. Endocardite d'Osler greffée sur une lésion mitrale d'origine rhumatismale.

Traitement pénicilliné à partir du 12 mai 1946. 1.600.000 U. O. par jour, décès le 26 mai 1946, par accident embolique.

Hémoculture le 7 mai : streptocoque viridans. L'absence de contrôle de la résistance du germe à la pénicilline, et de dosage dans le sang, ne permet pas de conclure avec précision. L'échec est dû probablement à l'insuffisance des doses, le traitement n'ayant même pas influencé la courbe thermique qui s'est maintenue à 39°.

OBSERVATION IV

M. F..., 36 ans. Endocardite d'Osler greffée sur une lésion mitro-aortique ancienne. Hémoculture : streptocoque viridans ; faux panadis d'Osler, température 38°5.

Traitement pénicilliné à partir du 28 mars : 800.000 U. O. pendant 10 jours ; 1.600.000 pendant 10 jours, 1.200.000 U. O. pendant 19 jours, 800.000 U. O. pendant 4 jours, puis 400.000 U. O. jusqu'à fin mai. Des hémocultures successives sont négatives depuis le 4 avril 1946, la température est à 37°, la formule sanguine au début du traitement montrait 3.800.000 globules rouges, 10.000 globules blancs dont 86 % de polynucléaires, en fin de traitement, elle

donne 4.340.000 globules rouges, 7.200 globules blancs dont 53 % de polynucléaires. La vitesse de sédimentation globulaire est passée de 42 mm. à 7 mm. par h. Reprise de poids de 7 kgs. Ce résultat remarquable, trop récent pour affirmer la guérison, montre que la progression des doses de pénicilline jusqu'à 1.600.000 U. O. par jour totalisant plus de 58 millions U. O. et la durée du traitement s'étalant sur plus de 60 jours, ont permis l'évolution favorable de la maladie.

CHAPITRE VIII

ÉTUDE DE CAS PARTICULIERS

Nouvelle technique chirurgicale de la Ligature du canal artériel associée à la Pénicillino-thérapie

Les auteurs anglo-américains ont insisté sur la nécessité de rechercher systématiquement les causes lointaines de l'endocardite et en particulier la persistance du canal artériel. Ils admettent dans ce cas, qu'il n'est pas possible d'obtenir de guérison, sans ligature préalable, « sous pénicilline », de ce vestige fœtal.

La fréquence de l'association de l'endocardite maligne greffée sur une malformation congénitale a été étudiée dans la statistique d'ABBOTT, qui sur 1.000 cas de malformations cardiaques congénitales rapporte 69 cas de malformations compliquées d'endocardite maligne.

Depuis, divers travaux ont montré que dans ces cas d'endocardites avec malformations congénitales, la persistance du canal artériel se rencontre avec une fréquence de 35 %, la communication interventriculaire avec une fréquence de 20 à 30 %.

En 1939, deux chirurgiens américains GROSS et HUBBARD, avaient réussi chez un malade la ligature du canal artériel, mais c'est à un chirurgien anglais TUBBS, que nous devons les premières ligatures du canal artériel sur

des malades porteurs de lésions infectieuses et en particulier d'endocardites malignes lentes.

TUBBS, à l'heure actuelle est intervenu dans 17 cas, dont 9 avec endocardite déclarée, sans avoir à déplorer d'échec.

Dans un article de base du « British Journal of Surgery », TUBBS a indiqué la technique chirurgicale de la ligature du canal artériel (ductus arteriosus).

L'auteur après avoir rappelé l'anatomie et la physiologie du canal artériel relate les démonstrations radiographiques de la fermeture fonctionnelle du canal artériel chez le fœtus du mouton obtenue 5 minutes après la délivrance, qui montre que l'oblitération du canal résulte d'une cicatrisation sous-endothéliale.

La plupart des auteurs, d'après les autopsies d'enfants, pensent que le canal devient imperméable aussitôt que s'établit la respiration pulmonaire.

Dans le cas de la persistance de la perméabilité du canal, les complications infectieuses à peu près inconnues chez l'enfant, surgissent avec une fréquence maxima, entre 16 et 25 ans; les végétations apparaîtraient d'abord dans l'extrémité pulmonaire du canal, diffusent dans l'artère pulmonaire et s'étendent vers le bout aortique, un anévrysme peut même se développer sur le canal.

Avant la mise au point de cette opération, le pronostic d'une infection intercurrente était fatal, la durée de la survie variait de 1 mois à deux ans.

Sur les 9 cas d'endocardite traités par ligature, 6 ont été suivis et leur guérison persiste avec un recul variant de 2 à 5 ans.

L'endocardite maligne lente ou subaiguë constitue une indication absolue et d'urgence de cette intervention, chez tout malade, présentant la persistance du canal artériel; chez de tels sujets, toute température durant plus de 15 jours doit être suspectée.

Lorsque le diagnostic est affirmé, le malade est soumis à un traitement préparatoire de pénicilline avant de subir l'intervention chirurgicale.

Technique chirurgicale de la ligature :

« Les malades ont été anesthésiés avec un mélange de cyclo-propane et d'oxygène. Cette anesthésie produit une respiration régulière et tranquille, donc peu de mouvements sur le champ opératoire et s'oppose au moindre état d'anoxémie.

Le bras gauche de l'opéré est tenu en abduction. Incision de la peau dans le second espace intercostal gauche et s'étendant du milieu du sternum à la ligne axillaire antérieure. Un court lambeau vertical et sternal facilite ultérieurement la rétraction. Le grand pectoral est sectionné et séparé de son lambeau sterno-costal. Le petit pectoral est divisé obliquement. Les 2 cm. moyens des deuxième et troisième cartilages costaux sont excisés ensemble avec leur périchondre; l'ouverture de la cavité pleurale au niveau du deuxième espace. L'incision s'étend jusqu'au voisinage des vaisseaux mammaires internes. En soulevant les extrémités moyennes des côtes sectionnées, on lie par une double ligature les mammaires internes afin de contrôler les hémorragies artériolaires. Protection des lèvres de la plaie. Pose d'un écarteur costal, ceci donne une bonne exposition de la région au-dessous de l'arc aortique et l'on reconnaît l'artère pulmonaire à un frémissement (THRILL) particulier. La plèvre médiastinale située immédiatement derrière le nerf phrénique et sous l'arc aortique est soulevée et incisée verticalement. A l'exception d'un cas dans lequel le ductus était presqu'entièrement recouvert par le sac péricardique, il n'est pas difficile d'identifier le ductus.

Le tissu cellulaire, sous l'arc aortique est enlevé de la face antérieure du canal et on libère petit à petit la face médio-postérieure.

Le tissu fibro-graisseux entourant le ductus contient de petits vaisseaux sanguins et quelques ganglions plus ou moins hyperhémiés, mais on trouve un plan de clivage sans provoquer d'hémorragie.

Le stade suivant, libération de la face médio-postérieure, est difficile, car il ne peut être effectué que par vision indirecte.

L'index gauche est glissé est avant du ductus entre l'arc aortique et la bifurcation de l'artère pulmonaire et une aiguille mousse à anévrysme est passée derrière le ductus de manière à rencontrer l'index gauche et à ramener l'œil de l'aiguille pour y introduire le fil.

En raison des modifications inflammatoires du ductus et de la possibilité d'une dilatation anévrysmale, il faut exécuter cette manœuvre avec une très grande douceur afin d'éviter une hémorragie, ménager le nerf récurrent lésé dans deux des cas avec aphonie passagère. Isoler d'abord le bout aortique car le bout pulmonaire est plus souvent infecté, ne pas oublier que la longueur du ductus varie entre 10 et 15 mm.

Il s'agit en somme d'un canal court et large. Les ligatures avec deux fils (soie n° 5) doivent porter aussi près que possible des extrémités aortiques et pulmonaires du ductus.

Dans quelques cas la première ligature a presque arrêté sans le supprimer le Thrill de l'artère pulmonaire, mais la deuxième a supprimé le Thrill. Les ligatures sont séparées par 7,5 mm., et souvent moins. On risquerait une hémorragie mortelle s'il y avait section du canal entre les deux ligatures. La plèvre médiastinale n'est pas suturée afin que les exsudats s'épanchent dans la cavité pleurale. Le thorax est fermé en plusieurs plans. Si le malade est en bonne santé, le poumon se gonfle par la pression délicatement positive de l'anesthésique avant que la plaie ne devienne imperméable à l'air mais l'aspiration par un appareil à pneumo-thorax

après la terminaison de l'opération est probablement indiquée afin de diminuer la pression artérielle) O.-S. TUBBS. *British Journal of Surgery*).

Si nous avons cru utile d'exposer les détails de cette intervention, c'est parce que les succès opératoires obtenus dans la ligature du canal artériel avec la technique de TUBBS, permettront encore d'augmenter le pourcentage des guérisons des endocardites malignes lentes.

CONCLUSIONS

L'endocardite maligne lente ou maladie de JACCOUD-OSLER doit être considérée comme une maladie curable depuis l'ère de la pénicillino-thérapie.

D'après les statistiques anglaises, américaines et françaises, le traitement a permis d'obtenir 70 % de guérisons, dont les premières ont à l'heure actuelle, trois ans de recul.

Parmi les échecs, un tiers des cas peuvent être attribué à l'insuffisance cardiaque et deux tiers des cas à la pénicillino-résistance.

La pénicilline est un médicament remarquablement toléré par l'organisme; les quelques incidents observés par les premiers expérimentateurs, dus aux impuretés du produit, ne se voient plus actuellement.

Contrairement aux sulfamides, la pénicilline ne fatigue pas le malade, elle n'altère absolument pas la formule sanguine; elle stimule l'organisme et détermine une amélioration de l'état général.

Par contre son application est un peu délicate; sa conservation difficile, sa préparation minutieuse; la nécessité de répéter les injections toutes les trois heures rend son emploi malaisé en dehors des milieux hospitaliers; toutefois, il n'est pas impossible d'envisager un traitement pénicilliné à domicile, s'il est appliqué par une infirmière éduquée.

D'autre part, les recherches en cours permettent d'espérer la mise au point dans un avenir proche de la pénicilline-retard.

A l'heure actuelle, l'administration de la pénicilline par injections intra-musculaires discontinues paraît être la plus favorable, la dose totale quotidienne étant répartie en huit injections (une injection toutes les trois heures). Les doses à utiliser sont de l'ordre d'un million à deux millions d'U. O. par jour pendant trente jours; la prolongation du traitement sera réglée d'une part, suivant les résultats des examens de laboratoire, indispensables pour suivre l'évolution de cette affection, au premier chef desquels se trouve l'hémoculture, d'autre part, suivant la régression des signes cliniques.

La surveillance ultérieure du malade sera imposée.

Les cas particuliers de malformations congénitales seront soumis aux nouvelles techniques chirurgicales « sous pénicilline ». Un programme prophylactique doit être mis en œuvre.

Ainsi la guérison de la maladie d'OSLER peut être inscrite à l'actif de la pénicillinothérapie, comme un de ses plus remarquables et difficiles accomplissements.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de thèse :
LAROCHE

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT (M.-E.). — *Annals of Clinical Medecine*, 1925-1926.

— *Atlas of congenital cardiac disease*. New-York 1936.

BAEHR. — *British Medical Council*, 1er décembre 1944.

BLOOMFIELD, RANTZ. — The clinical use of penicillin. (*J. A. M. A.*, 4 mars 1944).

BOUCAUT (Maurice). — De l'étude des endocardites malignes greffées sur une malformation congénitale. (*Thèse*, Paris 1939).

BRISKIER. — *Presse médicale*, 1945, 20 octobre, n° 42.

BROWN (J.-W.). — *The Lancet*, 1933, T1 82, Patent ductus arteriosus with infective endocardites.

CHRIÔTIE. — Penicillin in subacute Bacterial endocardites. (*Lancet*, CCL, 16 mars 1946, p. 369).

— *Brit. Med. Jou.*, 15 avril 1944, t. 1, p. 104-144.

DAWSON et HOBBY. — The treatement of subacute Bacterial endocardites with penicillin. (*J. A. M. A.*, 1944, t. CXXIV, p. 611-622).

DAWSON, HOBBY et LIPMANN. — *Proc. Soc. Exper. Bio. and Med.*, 1944, t. CLVI, p. 101.

DAWSON et HUNTER. — The treatement of subacute Bacterial endocarditis with penicillin. (*J. A. M. A.*, 20 janvier 1945).

DEBRÉ. — Endocardite maligne à évolution lente. (*Revue de médecine*, 1919, p. 199).

— *Presse médicale*, 17 décembre 1917).

DOLPHIN et CRUICKSHANK. — Endocardites lentes. (*British Med. Jou.*, 30 juin 1945, n° 4.408, p. 897).

FRIEDMANN, HAMBURGER et KATZ. — Emploi de l'héparine dans l'endocardite infectieuse subaiguë. (*J. A. M. A.*, 4 novembre 1939, t. CXIII, n° 19, p. 1702).

GENNES (L. de). — Traitement des endocardites malignes par la pénicilline. (*Soc. Méd. hôp.*, 12 octobre 1945, 27 octobre 1945).

GENNES (L. de) et COURNOT. — Traitement des endocardites malignes par la pénicilline. (*Presse médicale*, 15 septembre 1945).

GRENET (H.). — Endocardite maligne développée sur une cardiopathie congénitale. (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 19 mai 1936, p. 824).

GROLNIC. — Subacute endocarditis. (*J. A. M. A.*, vol. 129, 1945, p. 479).

GROSS. — Complete surgical division of patient ductus arteriosus 14 successful case, (2 with streptoccus viridans endocarditis). (*Surg. Gynec. et Obstr.*, p. 78, janv. 1944).

GROSS and HUBBARD. — *J. Amer. Surg.*, 110, 1939.

HERREL, NICHOLS et HEILMAN. — Endocarditis lenta. (*J. A. M. A.*, 1944, t. CXXIV).

JACCOUD. — Cliniques de la Pitié. 24 mars 1885; 6 février 1886, 9 février 1886.

JOUVE (André). — Endocardites malignes prolongées. Paris, 1936, (Masson).

KEFFER. — *Medical Research Council*, avril 1945.

KEEFER, BLAKE et MARSHALL. — Penicillin and Endocarditis. (*J. A. M. A.*, 28 août 1945).

LAUBRY. — Un cas d'endocardite maligne greffée sur une lésion valvulaire chronique. (*Soc. Méd. Hôpitaux*, 14 mars 1924).

LEMIERRE et DESCAMPS. — Endocardites infectieuses. Paris, Doin, 1930.

LEVADITI. — Pénicillin-résistance. Paris, 1945.

LIAN et FRUMUSAN. — Endocardite maligne lente streptococcique et rémission de 3 mois sous l'influence du dagénan. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 mars 1940).

LOCKWOOD et WOOD. — Penicillin in Endocarditis. (*J. A. M. A.*, 28 août 1943, t. CXXII, p. 1217).

LOEWE (Léo) and ROSENBLATT. — A new practical method for Subcutaneous Administration of heparin. (*Am. J. M. S. C.*, juillet 1944).

LOEWE and ROSENBLATT. — *J. A. M. A.*, 15 janvier 1944.

LUTEMBACHER. — La pénicilline et des endocardites malignes. (*Bulletin médicale*, 21 janvier 1946).

MAC'HEAL (W.) et BLEVINS. — *Bull. of New-York Acad. med.*, 1946.

MARFAN. — Endocardite végétante chez une fillette de 3 mois atteinte de malformation cardiaque. (*Société de Pédiatrie*, 5 juillet 1927, p. 315).

MARTIN, SUREAU, NITTI et BERROD. — La pénicilline et ses applications cliniques. (*Collection de l'Institut Pasteur*, Paris 1945).

MARTIN, SUREAU, BERROD et FRIBOURG-BLANC. — Résultats obtenus chez 8 malades atteints d'endocardite maligne lente. (*Paris médical*, 24 janvier 1946).

MOUQUIN. — Les endocardites. (*Nouveau traité de médecine*, fasc. X, 1933).

— *Encyclopédie médico-chirurgicale.*

— Endocardites malignes et méningites. (*Bulletin médical*, 25 décembre 1937).

MOREAU (Georges). — Diagnostic des endocardites infectieuses. (*Thèse*, Paris 1944).

OSLER (William). — Endocardites infectieuses chroniques. (*Bulletin et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 décembre 1908).

SARIC et ATHANE. — Traitement des endocardites par la pénicilline. (*Soc. Méd. des Hôp. de Bordeaux*, 8 juin 1945).

SPINK et CRAGO. — Appréciation du traitement par les sulfamides de l'endocardite infectieuse. (*Arch. Intern. Méd.*, août 1939, t. LXIV).

TUBBS. — *Brit. Jour. of Surgery*, 1945, t. XXXII, n° 125.

WEILL-HALLÉ. — Sur les endocardites de l'enfance. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1er mai 1937).

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I. — Historique 13
CHAPITRE II. — Essais de traitement par les sulfamides 18

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE III. — Traitement par la pénicilline 23
CHAPITRE IV. — Observations 27

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE V. — Principes et conduite du traitement 57
CHAPITRE VI. — Etude des observations et conclusions thérapeutiques 69

QUATRIEME PARTIE

CHAPITRE VII. — Résultats de divers expérimentateurs français 81
CHAPITRE VIII. — Cas particuliers (ligature du canal artériel). 87
CONCLUSIONS GÉNÉRALES 93
BIBLIOGRAPHIE 95

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).